

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/014205

International filing date: 14 December 2004 (14.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 026 026.5
Filing date: 27 May 2004 (27.05.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 18 January 2005 (18.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

10 2004 026 026.5

Anmeldetag:

27. Mai 2004

Anmelder/Inhaber:

Merck Patent GmbH, 64271 Darmstadt/DE

Bezeichnung:

Tetrahydrochinoline

IPC:

C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. Oktober 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Schäfer

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Tetrahydrochinoline

Tetrahydrochinoline

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der mitotische Motor-Proteine, insbesondere des mitotischen Motor-Protein Eg5 eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten.

15

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I, die die bevorzugt eines oder mehrere mitotische Motor-Proteine hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augenkrankungen, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Neurodegeneration, Restenose, Wundheilung oder Transplantatabstossung. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

20

25

30

Während der Mitose regulieren verschiedenen Kinesine die Ausbildung und Dynamik des Spindelapparates, der für eine korrekte und koordinierte Ausrichtung und Separation der Chromosomen verantwortlich ist. Es wurde beobachtet, dass eine spezifische Inhibierung eines mitotischen Motor-Proteins - Eg5 - zu einem Kollaps der Spindelfasern führt. Daraus resultiert,

35

dass die Chromosomen nicht mehr korrekt auf die Tochterzellen aufgeteilt werden können. Dies führt zu mitotischem Arrest und kann damit das Absterben der Zelle verursachen. Eine Hochregulierung des Motorproteins Eg5 wurde z.B. in Gewebe von Brust- Lungen- und Colon- Tumoren beschrieben. Da Eg5 eine für die Mitose spezifische Funktion einnimmt, sind hauptsächlich sich schnell teilende Zellen und nicht vollständig ausdifferenzierte Zellen von einer Eg5 Inhibierung betroffen. Darüber hinaus regelt Eg5 ausschließlich die Bewegung mitotischer Mikrotubuli (Spindelapparat) und nicht die des Cytoskeletts. Dies ist entscheidend für das Nebenwirkungsprofil, da z.B. Neuropathien, wie sie bei Taxol beobachtet werden, nicht oder nur abgeschwächt auftreten. Daher ist die Inhibierung von Eg5 durch organische Moleküle ein relevantes Therapiekonzept für die Behandlung von malignen Tumoren.

Generell kommen alte solide und nicht solide Tumore mit den Verbindungen der Formel I behandelt werden, wie z.B. die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom. Zu weiteren Beispielen zählen Prostata-, Bauchspeicheldrüsen- und Brustkarzinom.

Es wurde überraschend gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine spezifische Inhibierung der mitotischen Motor-Proteine, insbesondere Eg5 bewirken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bevorzugt eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in den, zum Beispiel hierin beschriebenen Assays, leicht nachweisbar ist. In derartigen zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch IC_{50} -Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugt im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

Wie hierin besprochen, sind Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch eine Inhibierung eines oder mehreren mitotischer Motor-Proteine, insbesondere Eg5, beeinflusst werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine vorteilhafte Wirkung aufweisen.

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den aktiven Mitteln zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich

zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

5 Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 10 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden. 15

STAND DER TECHNIK

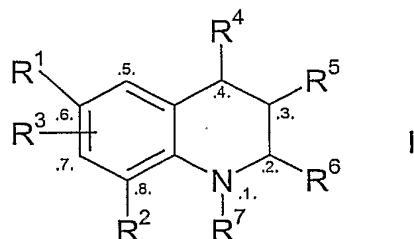
20 Ähnliche Verbindungen sind z.B. in Tetrahedron Lett. **1988**, 29, 5855-5858, Tetrahedron Lett. **2003**, 44, 217-219, J. Org. Chem. **1997**, 62, 4880-4882, J. Org. Chem. **1999**, 64, 6462-6467, Chem. Lett. **1995**, 423-424, J. Org. Chem. **2000**, 65, 5009-5013, Chem. Lett. **2003**, 32, 222-223, US2003149069A1 beschrieben, sind aber nicht im Zusammenhang mit 25 Krebsbehandlungen genannt und/oder enthalten nicht die erfindungswesentlichen Merkmale.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

30 Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

35

- 5 -



5

worin

10

R^1, R^2, R^3 unabhängig voneinander H, A, Aryl, Heteroaryl, Hal, $-(CY_2)_n-$ SA, $-(CY_2)_n-SCF_3$, $-(CY_2)_n-SCN$, $-(CY_2)_n-CF_3$, $-(CY_2)_n-OCF_3$, Cycloalkyl, $-SCH_3$, $-SCN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OA$, $-(CY_2)_n-OH$, $-(CY_2)_n-CO_2R$, $-(CY_2)_n-CN$, $-(CY_2)_n-Hal$, $-(CY_2)_n-NR_2$, $(CY_2)_n-OA$, $(CY_2)_n-OCOA$, $-SCF_3$, $(CY_2)_n-CONR_2$, $-(CY_2)_n-NHCOA$, $-(CY_2)_n-NHSO_2A$

15

Y H, A, Hal

20

A Alkyl oder Cycloalkyl

Hal F, Cl, Br oder I

25

R H oder A, bei geminalen Resten R zusammen auch $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_4-$ oder $-(CH_2)_2-NR-(CH_2)_2$,

30

R^4, R^5 unabhängig voneinander H oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch OR, NO_2 , Hal, CF_3 , OCF_3 , CN, NR_2 oder SR, Aryl oder Heteroaryl substituiertes N-Pyrrolidon, $-X-(CH_2)_2OR$, $-X-(CH_2)_2NR_2$ oder zusammen $-X(CR_2)_2-$, $-X-(CR_2)_3-$, $-X-(CHCH_2OR)(CH_2)_2-$, $-X-(CHCH_2NR_2)(CH_2)_2-$, $-X(CH_2)_2NR_2$, $-(CR_2)_3-$, $-(CR_2)_4-$, $-CR=CR-CR=CR-$

35

X O, S oder NR

5 R^6 unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Aryl oder Heteroaryl, das durch Hal, NO_2 , CN, A, OR, OCOR, NR_2 , CF_3 , OCF_3 , $OCH(CF_3)_2$ substituiert sein kann, Hal, NO_2 , CN, OR, A, $-(CY_2)_n-OR$, $-OCOR$, $-(CY_2)_n-CO_2R$, $-(CY_2)_n-CN$ oder $-(CY_2)_n-NR_2$ substituiertes Aryl oder Heteroaryl,

10 R^7 $(C=O)-R$, $(C=O)-NR_2$, $(C=O)-OR$, H oder A

und

n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7

15 bedeuten,

20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Tautomere, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder

30 Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

35 Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die

im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat:

verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

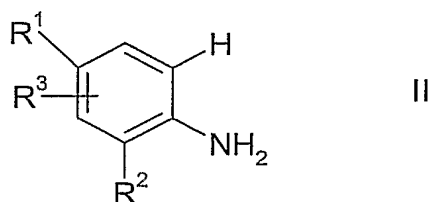
Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Patentansprüchen sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren

Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet,
daß man
eine Verbindung der Formel II

5

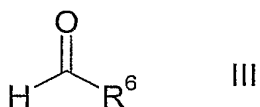


10

worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

15



20

worin

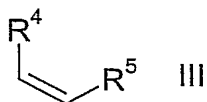
R^6 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

und

25

mit einer Verbindung der Formel III, dessen Doppelbindungsisomer (E-Isomer) oder deren Mischungen

30



35

worin R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben,
bevorzugt in Gegenwart einer Protonensäure oder Lewis-Säure wie z.B.
Trifluoressigsäure, Hexafluorisopropanol, Bismut (III)chlorid,

Ytterbium(III)triflat, Scandium (III) triflat oder Cerammonium (IV)nitrat umgesetzt,

5 und gegebenenfalls nach üblichen Methoden für R^7 einen anderen Rest als H einführt.

10 Vorzugsweise werden die nach dem oben beschriebenen Verfahren gegebenenfalls erhaltenen Gemische von Diastereomeren und Enantiomeren der Verbindungen der Formel I durch Chromatographie oder Kristallisation aufgetrennt.

15 Gegebenenfalls werden die nach dem oben beschriebenen Verfahren erhaltenen Basen und Säuren der Formel I in ihre Salze umwandelt.

20 Vor- und nachstehend haben die Reste R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X , Y und n die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist. Bei mehrfachem Auftreten einzelner Reste innerhalb einer Verbindung nehmen die Reste unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen an.

25 A bedeutet Alkyl, ist bevorzugt unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

30 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl. A bedeutet auch Cycloalkyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

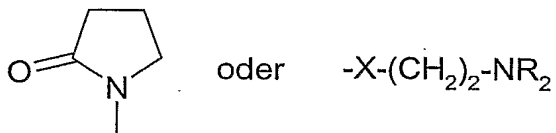
5 R^1 bedeutet vorzugsweise A, CF_3 , OCF_3 , SA, SCN, CH_2CN , $-OCONH_2$, Hal, SCF_3 , bevorzugt auch t-Butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, Isopropyl, Ethyl oder Methyl. Insbesondere bedeutet R^1 t-Butyl, Isopropyl, Ethyl, CF_3 , Methyl, Br, Cl, SCF_3 , $CH(CH_3)CH_2CH_3$, n-Propyl, OCH_3 , SCH_3 , n-Butyl, $-SCN$, CH_2CN .
10 Besonders bevorzugt bedeutet R^1 t-Butyl, Isopropyl, Ethyl oder CF_3 .

R^2 bedeutet bevorzugt Hal, A oder OA, insbesondere Br, Cyclopropyl, OCH_3 . Weiterhin sind insbesondere bevorzugt H oder F.

15 R^3 bedeutet vorzugsweise H oder A, insbesondere H. R^3 steht bevorzugt in 5-Position. Insbesondere bedeutet R^3 H oder F.

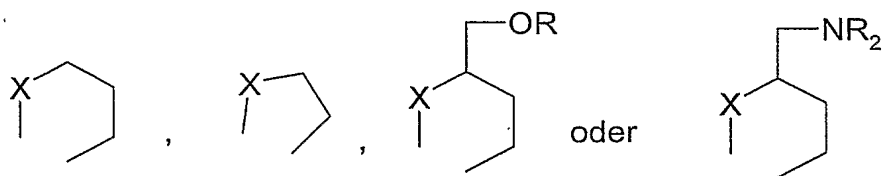
20 In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weisen R^2 und R^3 gleichzeitig die Bedeutung H auf. In weiteren bevorzugten Verbindungen der Formel I weist einer der Reste R^2 und R^3 die Bedeutung H und der andere Rest die Bedeutung F auf.

25 R^4 bedeutet bevorzugt eine der folgenden Gruppen, sofern R^5 H bedeutet:



30 R^5 bedeutet vorzugsweise H oder nimmt zusammen mit R^4 eine der folgenden Bedeutungen an:

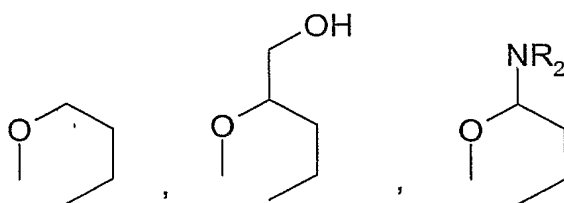
35



5 worin X und R die oben angegebene Bedeutung aufweisen.

Besonders bevorzugt nimmt R⁴ zusammen mit R⁵ eine der folgenden Bedeutungen an:

10



15 worin R die oben angegebenen Bedeutung aufweist.

R⁶ bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Hal, CN, NO₂, OH, CF₃, OCH(CF₃)₂, OCOCH₃ oder A substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl oder Thienyl. Insbesondere bedeutet R⁶ eine der folgenden Gruppen:

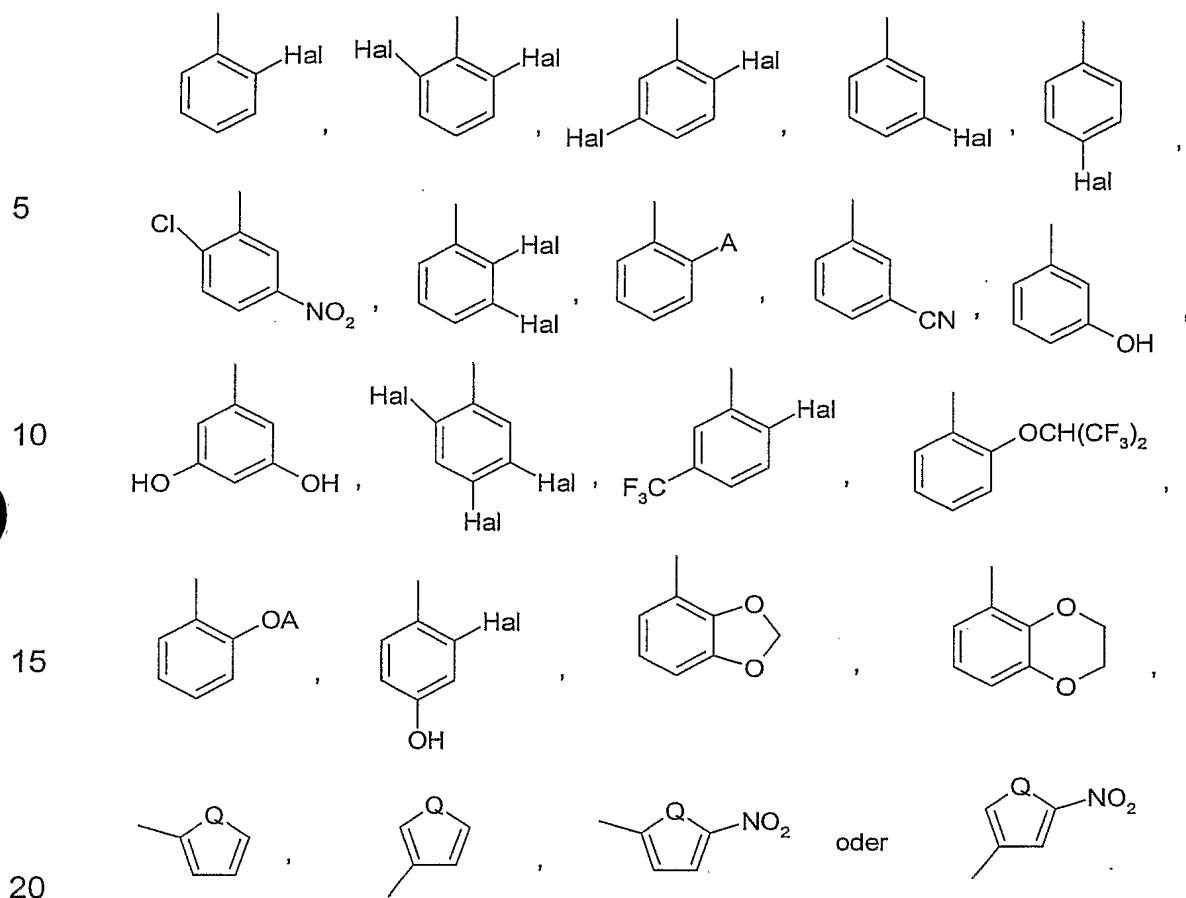
20

25

30

35

- 12 -

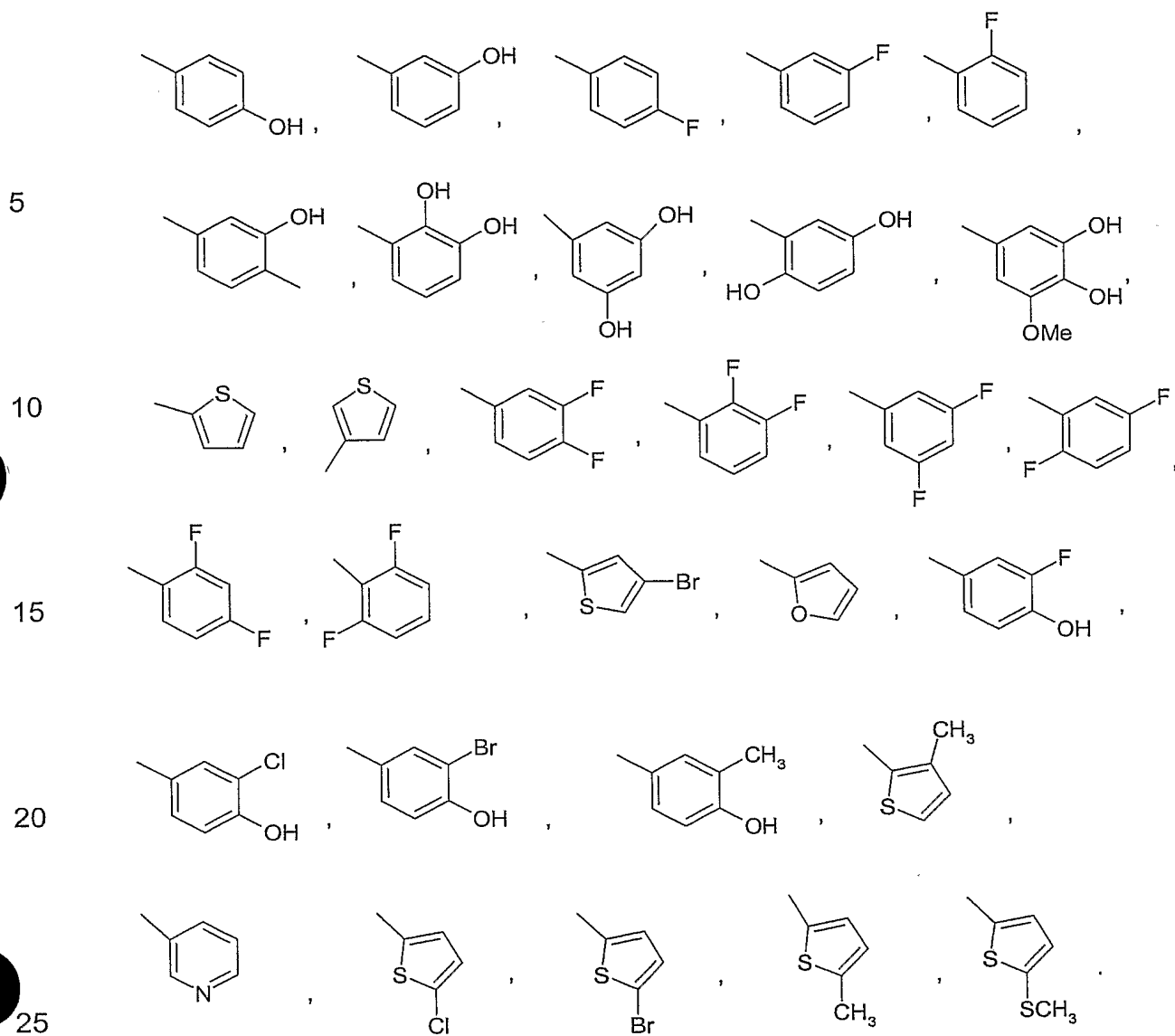


worin

Q O oder S bedeutet, A die oben angegebene Bedeutung aufweist, bevorzugt aber Methyl bedeutet und Hal bevorzugt F oder Cl bedeutet.

Weiterhin sind insbesondere Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R^6 eine der folgenden Bedeutungen aufweist:

35



R⁷ bedeutet bevorzugt H oder A, insbesondere H.

30

Aryl bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, NHSO₂A, CHO, COA, SO₂NH₂, SO₂A, -CH₂-COOH oder -OCH₂-COOH substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

35

Aryl bedeutet bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m-

oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder
 p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-,
 m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-
 phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-,
 5 m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder
 p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-
 phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-
 Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl,
 10 o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-,
 m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-,
 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlor-
 phenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-
 15 Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-
 Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder
 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-
 dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder
 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl,
 20 p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-
 bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-
 6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-
 Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-
 25 chlorphenyl.

Heteroaryl bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen
 unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NO₂, NHA,
 30 NA₂, OA, COOA oder CN substituierten aromatischen Heterocyclus mit
 einem oder mehreren N-, O- und/oder S-Atomen.

Heteroaryl bedeutet besonders bevorzugt einen einkernigen gesättigten
 oder aromatischen Heterocyclus mit einem N, S oder O-Atom, der
 35 unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NHA, NA₂, NO₂,
 COOA oder Benzyl substituiert sein kann.

Ungeachtet weiterer Substitutionen, bedeutet unsubstituiertes Heteroaryl
z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder
5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder
5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-
Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -
4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-
Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-
oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3-
oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-
Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-
Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-,
7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-
oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalin-
yl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-
Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl
oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

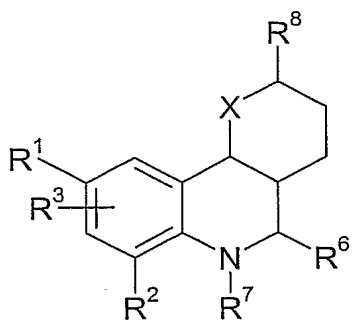
Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt
F oder Cl.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auf-
treten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander
sind.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren
besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen.
Die Formel I umschließt alle diese Formen.

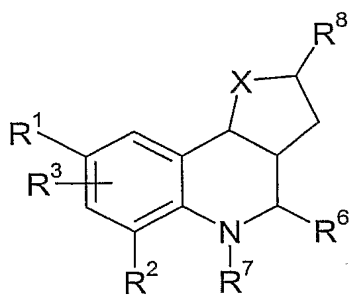
Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die der Teilformeln
IA bis ID:

5



IA

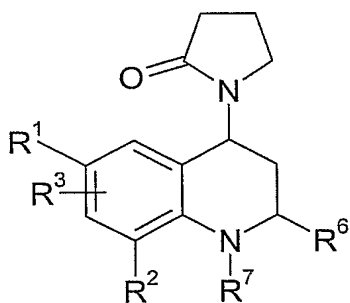
10



IB

15

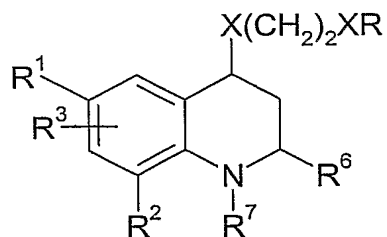
20



IC

25

30



ID

worin

R, R¹, R², R⁶, R⁷ und X die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen

35

und

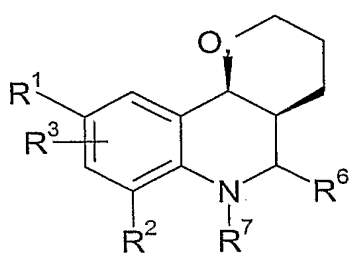
R^8 H, CH_2OR oder CH_2NR_2

bedeutet.

5

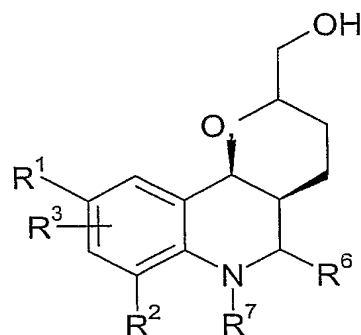
Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel IA sind die der Teilformeln IA1 bis IA3:

10



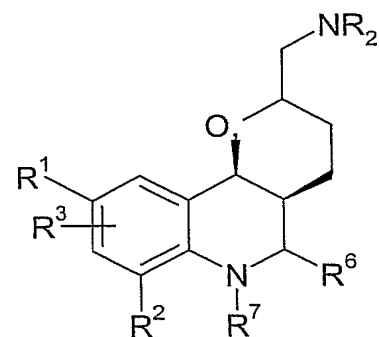
IA1

15



IA2

20



IA3

25

30

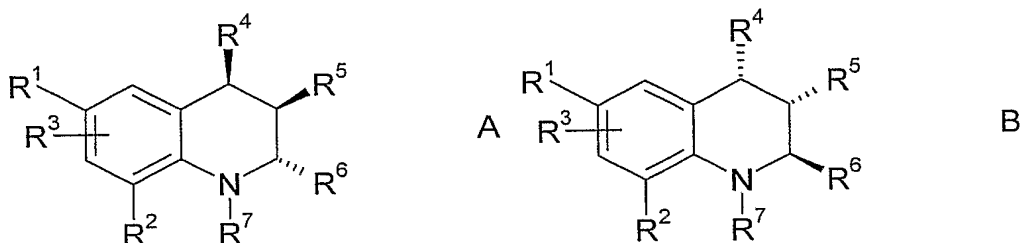
worin R , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 und R^7 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen.

35

In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel IB weist R^8 die Bedeutung H auf.

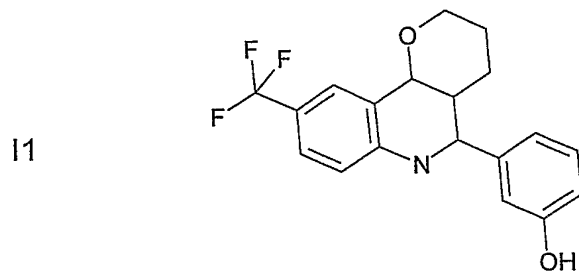
Besonders bevorzugt stehen die Reste R^4 und R^5 in cis-Stellung zueinander. Weiterhin bevorzugt steht der Rest R^6 in trans-Stellung zum Rest R^5 .

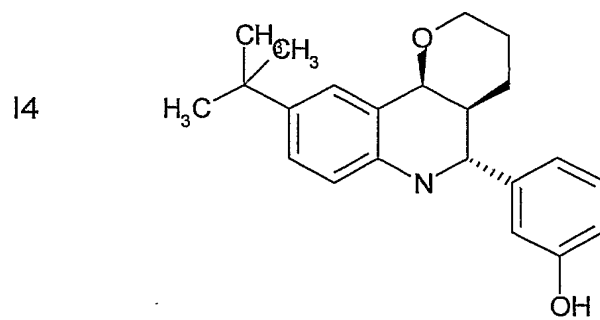
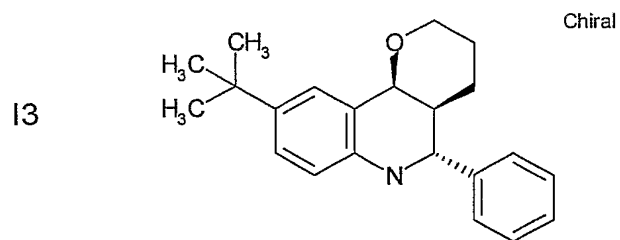
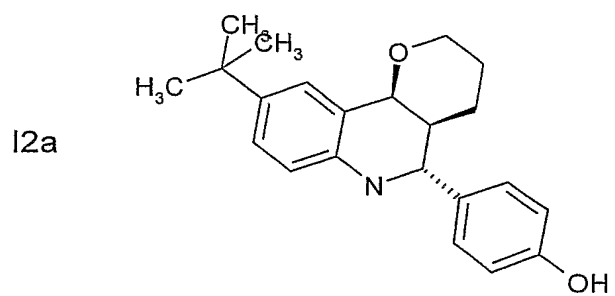
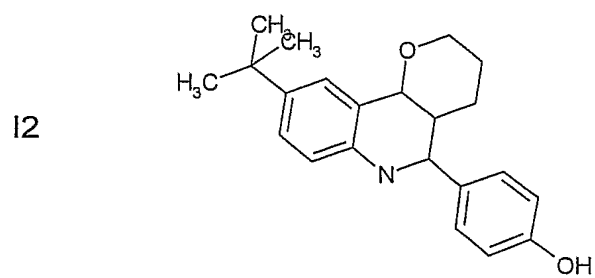
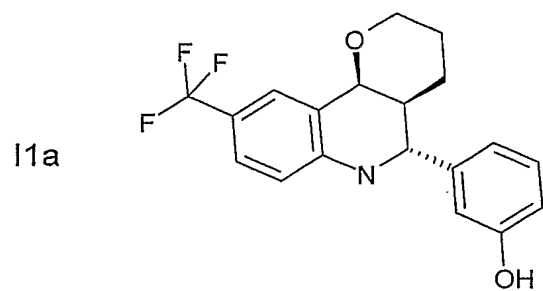
Bevorzugt ist dabei eine Verbindung der Formel A oder B mit folgender Struktur:



sowie deren Racemat oder andere Gemische der Enantiomeren.

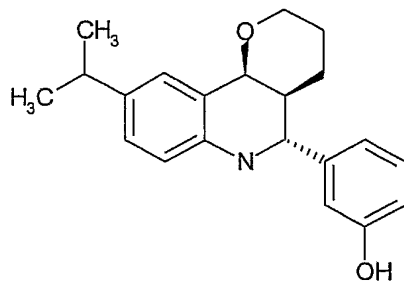
Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln I1 bis I45a ausgedrückt werden:



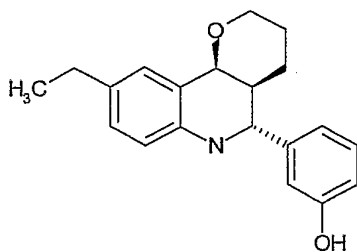


- 20 -

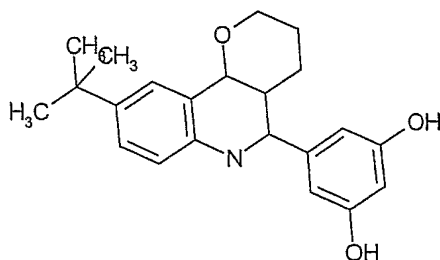
15



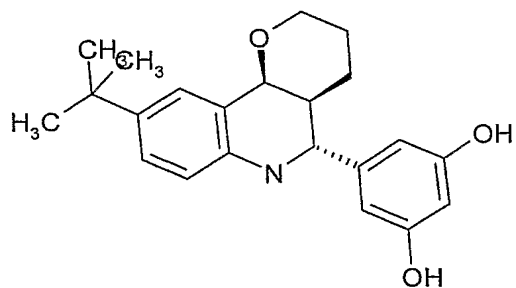
16



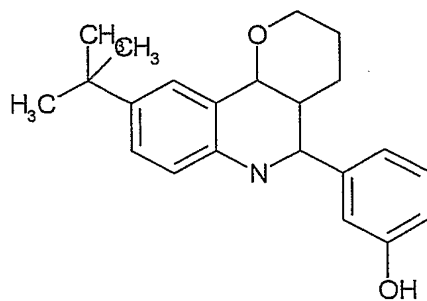
17



17a

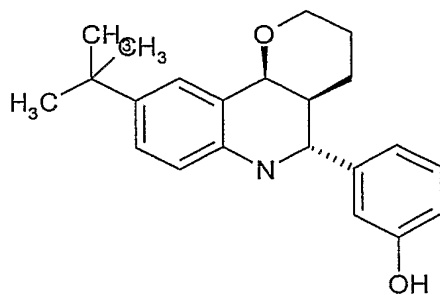


18

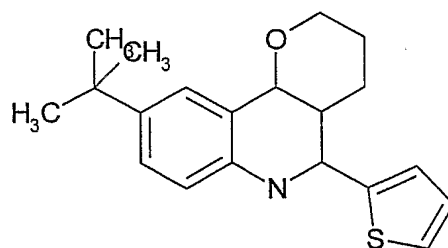


- 21 -

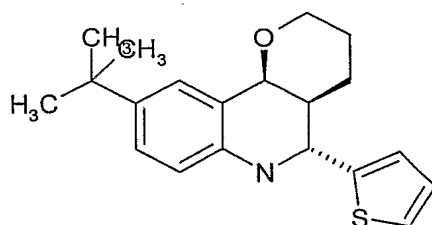
18a



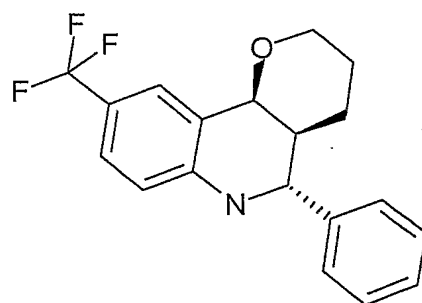
19



19a

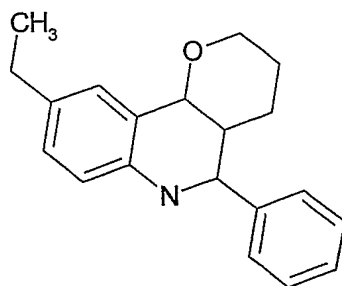


110



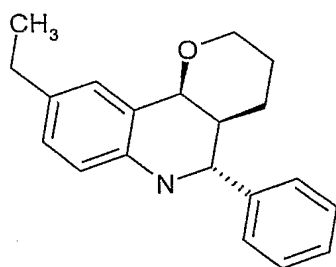
5

I11



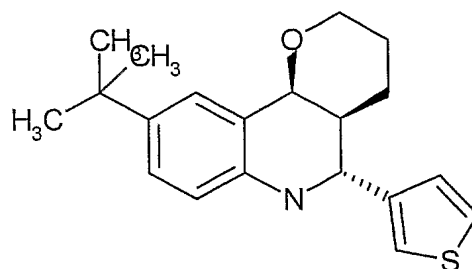
10

I11a



15

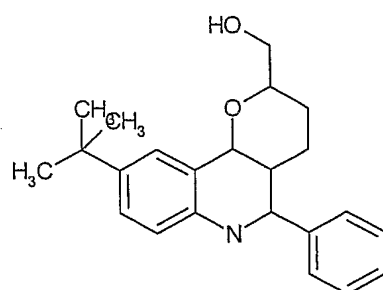
I12



20

25

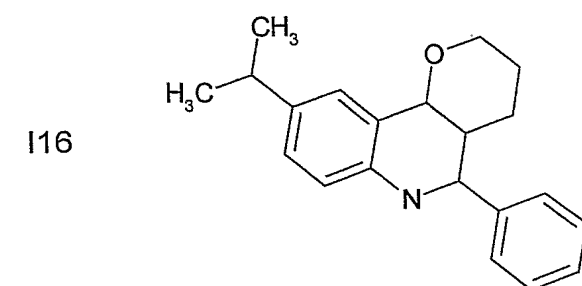
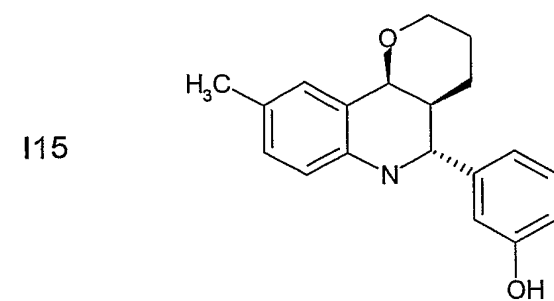
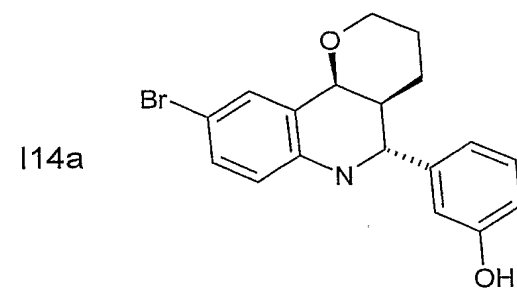
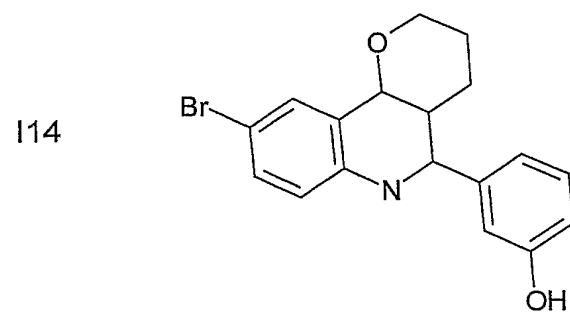
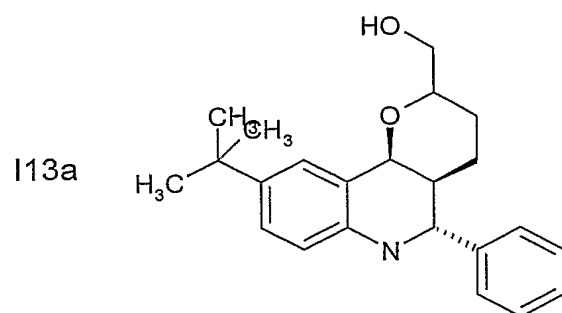
I13



30

35

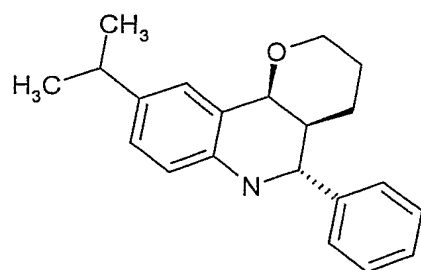
- 23 -

30

35

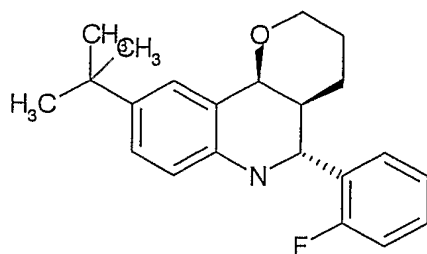
5

I16a



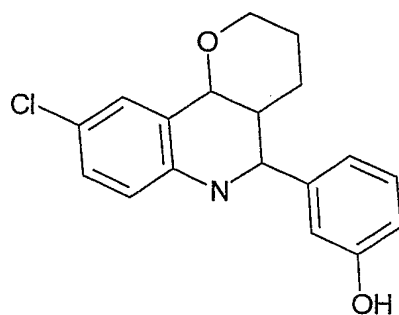
10

I17



15

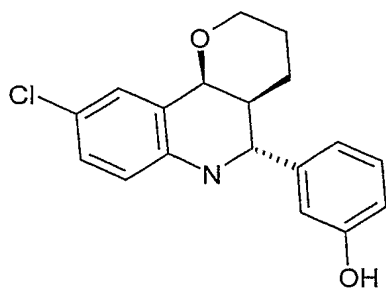
I18



20

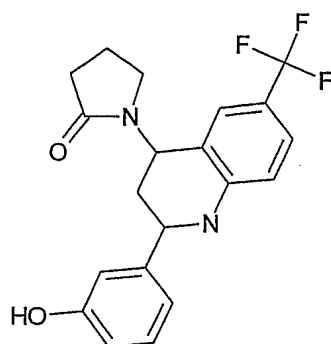
25

I18a

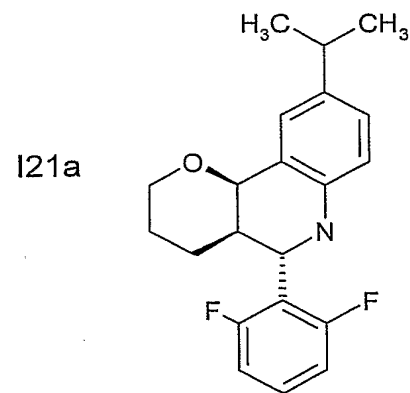
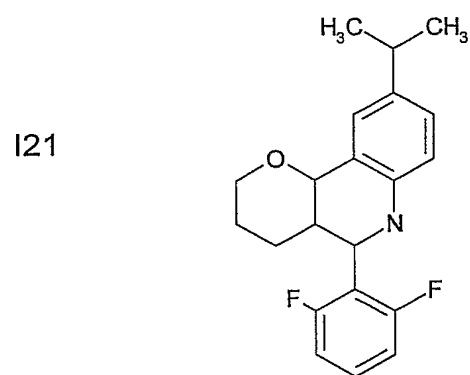
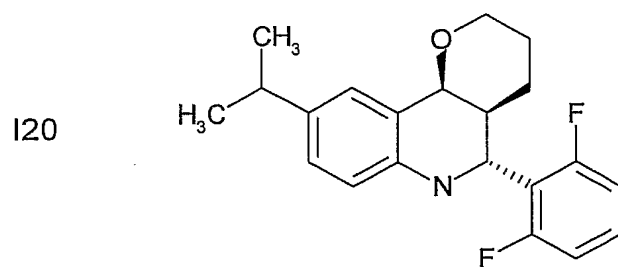
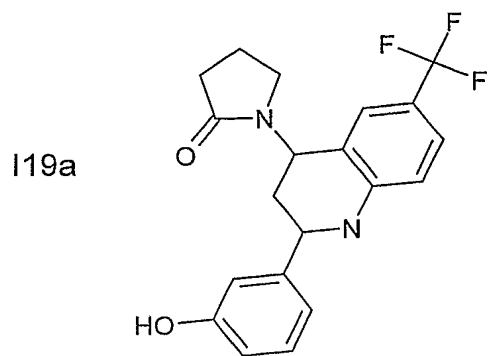


30

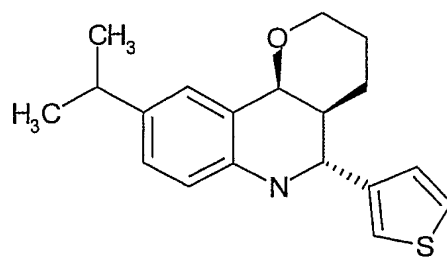
I19



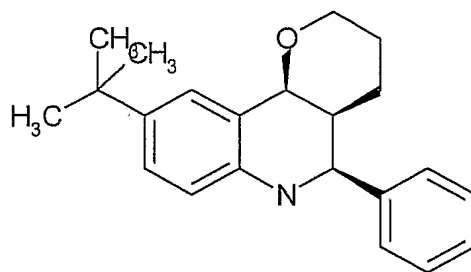
35



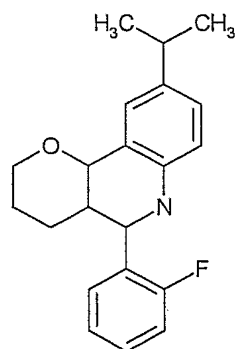
I22



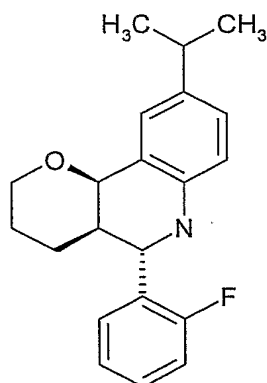
I23



I24

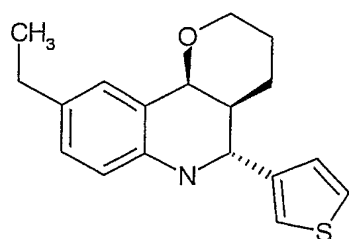


I24a



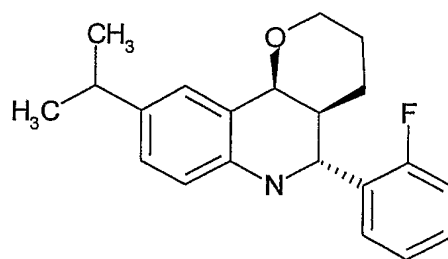
5

I25



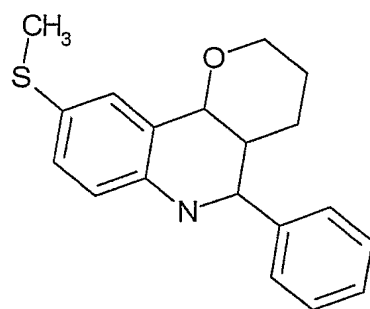
10

I26



15

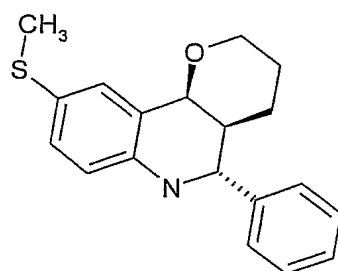
I27



20

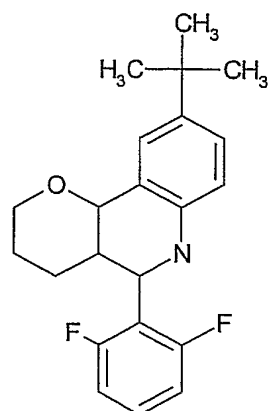
25

I27a



30

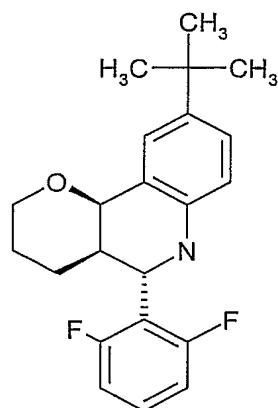
I28



35

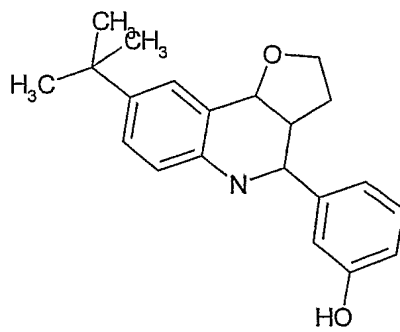
5

I28a



10

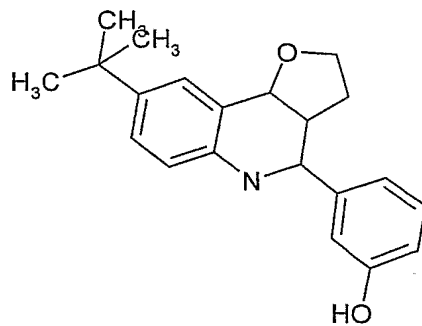
I29



15

20

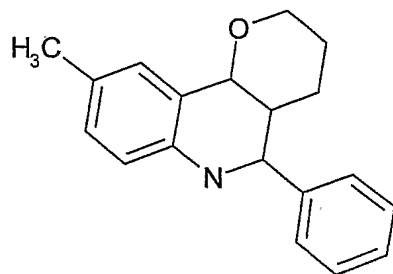
I29a



25

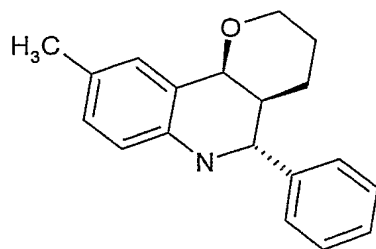
30

I30

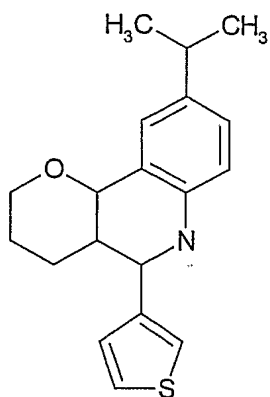


35

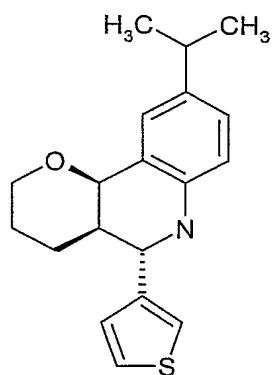
I30a



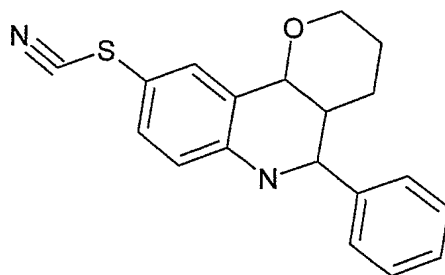
I31



I31a

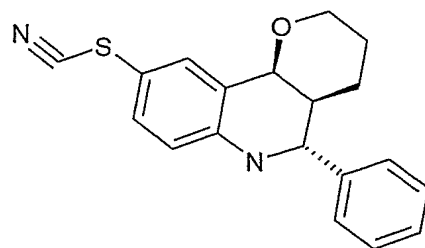


I32



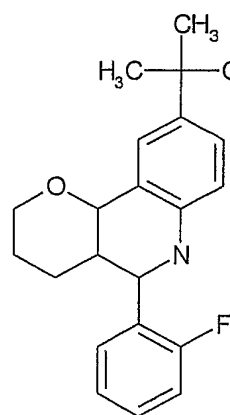
5

I32a



10

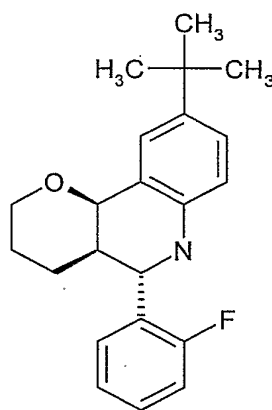
I33



15

20

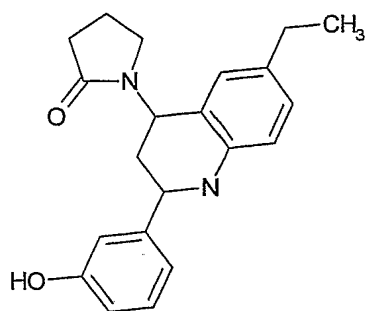
I33a



25

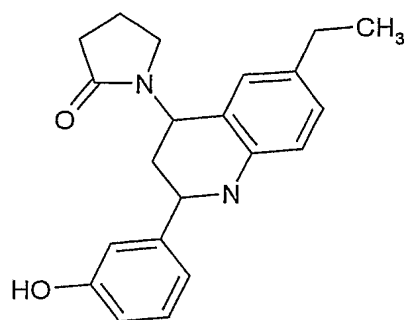
30

I34

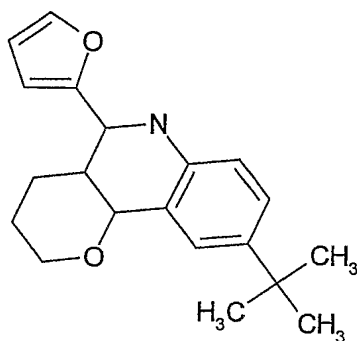


35

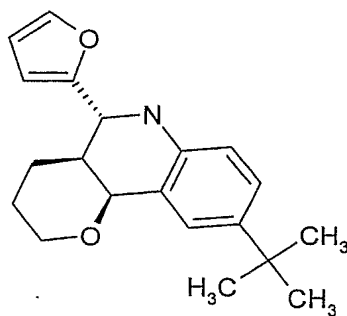
I34a



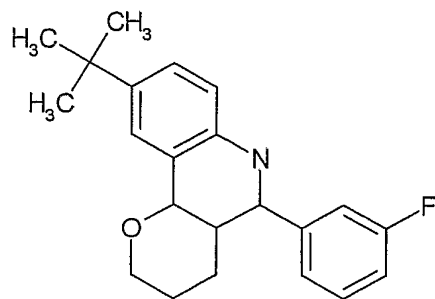
I35



I35a

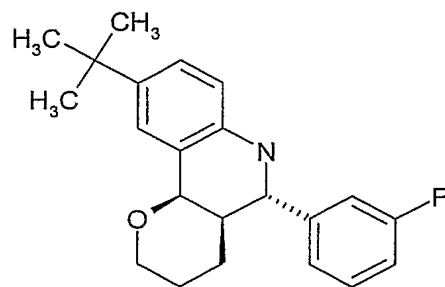


I36



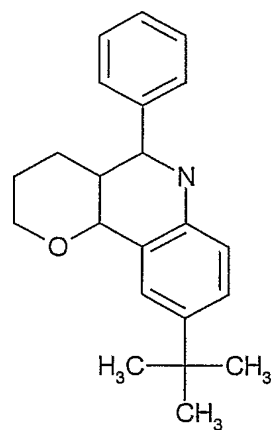
5

I36a



10

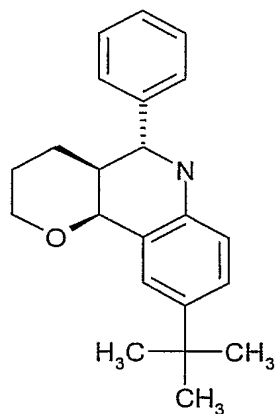
I37



15

20

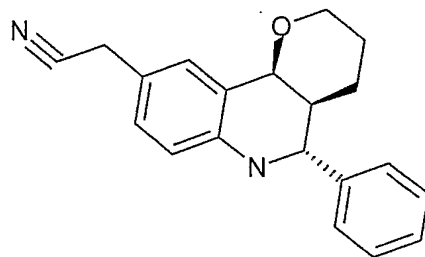
I37a



25

30

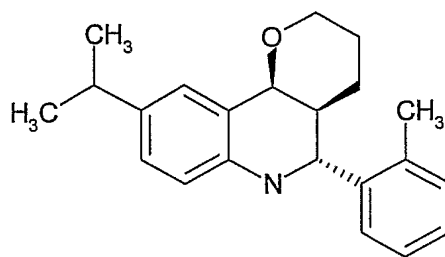
I38



35

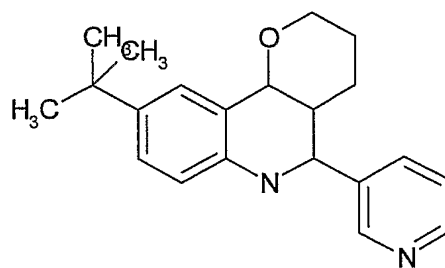
5

I39



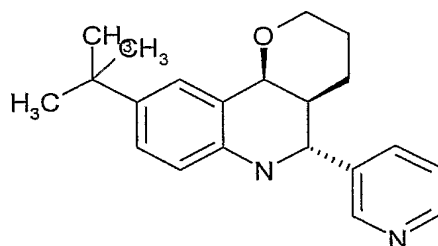
10

I40



15

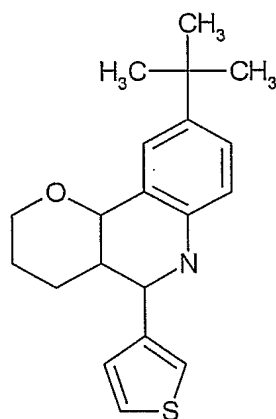
I40a



20

25

I41

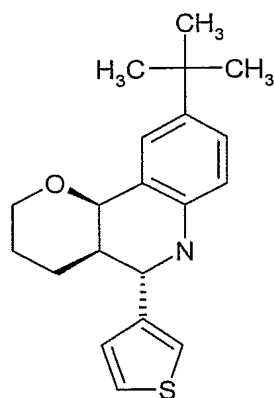


30

35

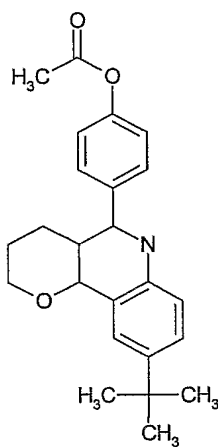
5

I41a



10

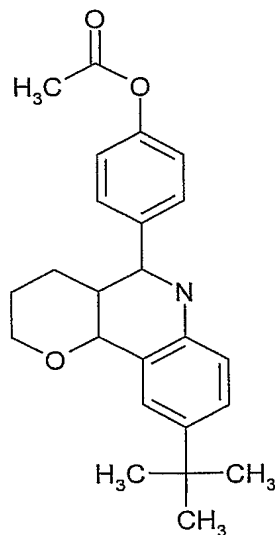
I42



15

20

I42a

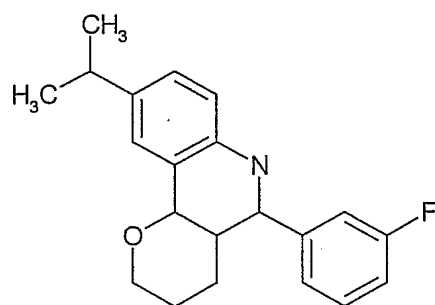


30

35

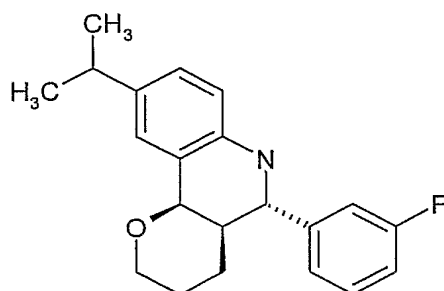
5

I43



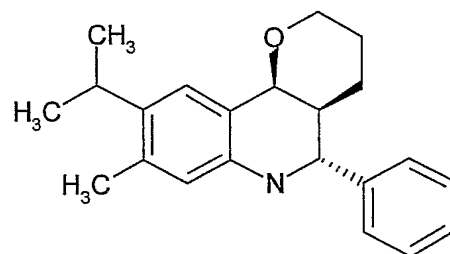
10

I43a



15

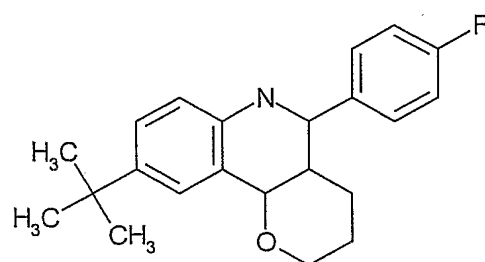
I44



20

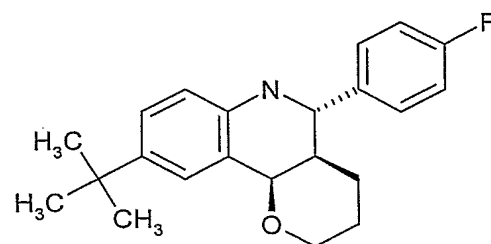
25

I45



30

I45a



35

5 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-
10 nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

15 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

20 Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt in Gegenwart einer Protonensäure oder Lewis-Säure wie TFA, HFIP, Bismut(III)-Salzen, Ytterbium(III)-Salzen oder CAN. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 180°,
25 normalerweise zwischen 0° und 100°, besonders bevorzugt zwischen 15° und 35°C.

30 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Nitrile wie Acetonitril; Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol oder Gemische der genannten Lösungsmittel.
35

Verbindungen der Formel I worin R^7 eine andere Bedeutung als H aufweist, werden vorzugsweise durch Alkylherung oder Azylierung aus den Verbindungen der Formel I hergestellt, worin R^7 H bedeutet.

5 Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und /oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. Dies kann z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° erfolgen.

10 Die Reduktion eines Esters zum Aldehyd oder zum Alkohol, oder die Reduktion eines Nitrils zum Aldehyd oder Amin erfolgt nach Methoden wie sie dem Fachmann bekannt sind und in Standardwerken der organischen Chemie beschrieben sind.

20 Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen

25
30
35

sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen

Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden

Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet.

Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat,

Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

5 Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck
"pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang
ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form
eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem
10 Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner
anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte
pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch
unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst
eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er
15 früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses
Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv
beeinflussen.

20 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens
eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

25 Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die
eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, darge-
reicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g,
vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg
30 einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten
Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und
Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in
Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro
Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungs-
35 einheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie
oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines

Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

5 Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem
10 oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der
15 Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver
20 oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

25 So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt,
30 indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersions-
35 mittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein

Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert

wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

5 Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B.

10 Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler

15 Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol

20 oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyrane, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere

25 von Hydrogelen, gekoppelt sein.

30 An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese

35 zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

5 Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff
10 entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

15 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

20 An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

25 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver
30 mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver.
35 Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder

Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

5 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

10 An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

15 Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden
20 Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so
25 daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

30 Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können
35 beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

5 Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

25 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

30 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

35 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Bevorzugt aber nicht ausschliesslich werden die Arzneimittel der Tabelle 1 mit den Verbindungen der Formel I kombiniert. Eine Kombination der Formel I und Arzneimitteln der Tabelle 1 kann auch mit Verbindungen der Formel VI kombiniert werden.

Tabelle 1.		
Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Mechlorethamin Streptozocin Temozolomid Semustin
Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin	Tomudex Trimetrexate

5

10

15

20

25

30

35

	Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexate	Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylycytidin (Taiho)
Topoisomerase-Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharna) Rebeccamycin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumor-Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)

5

10

15

20

25

30

35

	Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Thymidylatsynthase-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
Farnesyltransferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)
Pumpen-	CBT-1 (CBA Pharma)	Zosuquidar-Trihydrochlorid

5

10

15

20

25

30

35

Inhibitoren	Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	(Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-alpha-Agonisten/Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Retinsäurerezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Immunmodulatorien	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) I3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproat	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin

5

10

15

20

25

30

35

	t Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjinib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A- Inhibitor, Sanofi- Synthelabo) Tocladesin (cyclisches- AMP-Agonist, Ribapharm) Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis) CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical) P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm)	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell) Galarubicin (RNA- Synthese-Inhibitor, Dong- A) Tirapazamin (Reduktionsmittel, SRI International)

5

10

15

20

25

30

35

CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic)	N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon)
GCS-100 (gal3-Antagonist, GlycoGenesys)	R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore)
G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton)	3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech)
Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo)
PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen)	131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular)
Tesmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences)	Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology)
Histamin (Histamin-H2-Rezeptor-Agonist, Maxim)	Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi)
Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm)	Indisulam (p53-Stimulans, Eisai)
Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA)	Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar)
SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo)	Rituximab (CD20-Antikörper, Genentech)
CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth)	Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst)
Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis)
CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo)
AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)	Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat)
WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Wilex)	SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)
PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium)	PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)
SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma)	Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)
TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik)	CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)
PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics)	trans-Retinsäure (Differentiator, NIH)
	MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA)

5

10

15

20

25

30

35

	Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis) Bryostatin-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech) CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife) SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix) Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex)	Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology) Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche) Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche) Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)
Alkylierungsmittel	Cyclophosphamid Busulfan Ifosfamid Melphalan Hexamethylmelamin Thiotepa Chlorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustin Procarbazin Altretamin Estramustinphosphat Methotrexamin Streptozocin Temozolomid Semustin
Platinmittel	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxyphthalatoplatinum Tetraplatin Ormiplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolite	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracil Floxuridin 2-Chlordesoxyadenosin 6-Mercaptopurin 6-Thioguanin Cytarabin 2-Fluordesoxycytidin Methotrexat Idatrexat	Tomudex Trimetrexat Deoxycoformycin Fludarabin Pentostatin Raltitrexed Hydroxyharnstoff Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethinylcytidin (Taiho)

5

10

15

20

25

30

35

Topoisomerase-Inhibitoren	Amsacrin Epirubicin Etoposid Teniposid oder Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novuspharmna) Rebeccamycin-Analogon (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharmna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesylat (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumor-Antibiotika	Dactinomycin (Actinomycin D) Doxorubicin (Adriamycin) Deoxyrubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomycin) Epirubicin Therarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamycinp Porfiromycin Cyanomorpholinodoxorubicin Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Anthrapyrazol Oxantrazol Losoxantron Bleomycinsulfat (Blenoxan) Bleomycinsäure Bleomycin A Bleomycin B Mitomycin C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

5

10

15

20

25

30

35

Antimitotische Mittel	Paclitaxel Docetaxel Colchicin Vinblastin Vincristin Vinorelbin Vindesin Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Aromatase-Inhibitoren	Aminoglutethimid Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Thymidylatsynthase-Inhibitoren	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA-Antagonisten	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International) Albumin + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
Farnesyltransferase-Inhibitoren	Arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillylalkohol (DOR BioPharma)

5

10

15

20

25

30

35

Pumpen-Inhibitoren	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrat (Vertex)
Histonacetyltransferase-Inhibitoren	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan) Depsipeptid (Fujisawa)
Metalloproteinase-Inhibitoren Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Galliummaltolat (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-alpha-Agonisten/Antagonisten	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Retinsäurerezeptor-Agonisten	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Immunmodulatorien	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Melanom-Impfstoff (CTL Immuno) p21-RAS-Impfstoff (GemVax)	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Krebsimpfstoff (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

5

10

15

20

25

30

35

Hormonelle und antihormonelle Mittel	Östrogene konjugierte Östrogene Ethinylöstradiol Chlortrianisen Idenestrol Hydroxyprogesteroncaproat Medroxyprogesteron Testosteron Testosteronpropionat Fluoxymesteron Methyltestosteron Diethylstilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexamethason	Prednison Methylprednisolon Prednisolon Aminoglutethimid Leuprolid Goserelin Leuporelin Bicalutamid Flutamid Octreotid Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyöstradiol (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Photodynamische Mittel	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin
Tyrosinkinase-Inhibitoren	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjrib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Verschiedene Mittel	SR-27897 (CCK-A-Inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesin (cyclisches-	BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnase (Ribonuclease-Stimulans, Alfacell)

5

10

15

20

25

30

35

AMP-Agonist, Ribapharm)	Galarubicin (RNA-Synthese-Inhibitor, Dong-A)
Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis)	Tirapazamin
CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical)	(Reduktionsmittel, SRI International)
P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm)	N-Acetylcystein
CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic)	(Reduktionsmittel, Zambon)
GCS-100 (gal3-Antagonist, GlycoGenesys)	R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore)
G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton)	3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech)
Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)	Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo)
PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen)	131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular)
Tesmififen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences)	Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology)
Histamin (Histamin-H2-Rezeptor- Agonist, Maxim)	Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi)
Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm)	Indisulam (p53-Stimulans, Eisai)
Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA)	Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar)
SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo)	Rituximab (CD20-Antikörper, Genentech)
CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth)	Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst)
Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis)
CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)	Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo)
AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)	Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat)
WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Wilex)	SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)
PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)
Bortezomib (Proteasom-	PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)
	Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)
	CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)

5

10

15

Inhibitor, Millennium)	trans-Retinsäure
SRL-172 (T-Zell-	(Differentiator, NIH)
Stimulans, SR Pharma)	MX6 (Apoptose-Förderer,
TLK-286 (Glutathion-S-	MAXIA)
Transferase-Inhibitor,	Apomin (Apoptose-
Telik)	Förderer, ILEX Oncology)
PT-100	Urocidin (Apoptose-
(Wachstumsfaktor-	Förderer, Bioniche)
Agonist, Point	Ro-31-7453 (Apoptose-
Therapeutics)	Förderer, La Roche)
Midostaurin (PKC-	Brostallicin (Apoptose-
Inhibitor, Novartis)	Förderer, Pharmacia)
Bryostatín-1 (PKC-	
Stimulans, GPC Biotech)	
CDA-II (Apoptose-	
Förderer, Everlife)	
SDX-101 (Apoptose-	
Förderer, Salmedix)	
Ceflatonin (Apoptose-	
Förderer, ChemGenex)	

20

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I mit den mit bekannten Antikrebsmitteln kombiniert:

Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden:

25

Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie. Die synergistischen

30

Wirkungen der Hemmung des VEGF in Kombination mit Radiotherapie sind in der Fachwelt beschrieben worden (siehe WO 00/61186).

35

„Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen,

LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyloxy)]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl)]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine

5 Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den

10 Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 α -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

„Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

15

20

„Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkaliierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

25

Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertene, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin,

30 Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Proflomycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis- μ -(hexan-1,6-diamin)- μ -[diamin-platin(II)]bis-[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin,

35

Idarubicin, Daunorubicin, Bisantrén, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridiny-4-methylsulfonyl-daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincal leukoblastin, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797.

Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylen-dioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

5 Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-
Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001,
sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin,
Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabin-
ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazo-
10 furin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-
methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-
Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-
4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-hepto-
pyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinasceidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-
4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-
thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Fluorouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-
15 (carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo-
(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ylelessigsäureester, Swainsonin,
Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-
B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehyd-
thiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere
20 monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den
„Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie
Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten
Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr.
25 6,069,134).

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen
Verbindung zur Behandlung und Prophylaxe von Tumorerkrankungen.

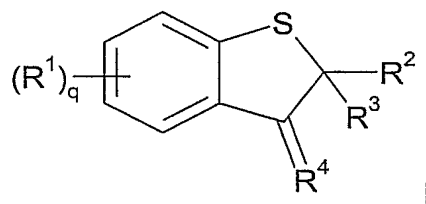
30 Der Tumor ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Tumoren des
Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des
Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber,
des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen
35 Systems, des Magens, des Kehlkopfs und/oder der Lunge.

Der Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

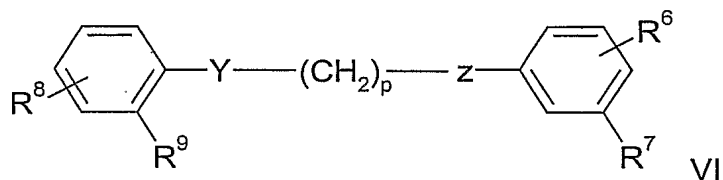
5 Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung eines Tumors des Blut- und Immunsystems, vorzugsweise zur Behandlung eines Tumors ausgewählt aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie.

Die Erfindung umfasst auch ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten, der ein Neoplasma, wie einen Krebs, hat, durch Verabreichung

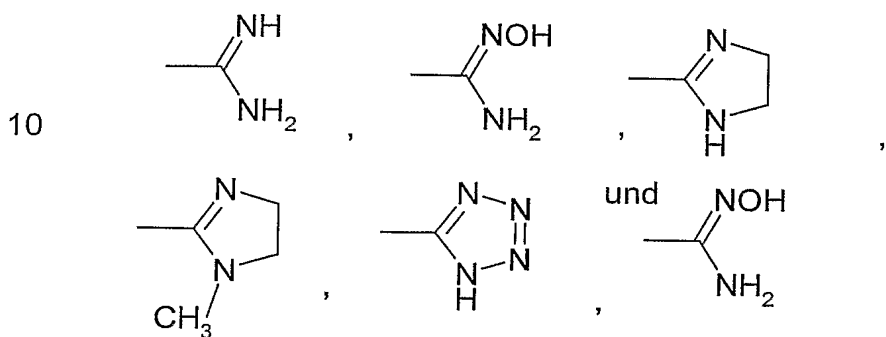
15 a) einer oder mehrerer der Verbindung der Formel I:



25 b) und einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel VI:



worin Y und Z jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander H, OH, Halogen, OC1-10-Alkyl, OCF_3 , NO_2 oder NH_2 bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R^8 und R^9 jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise an der meta- oder para-Position stehen und aus der Gruppe:



ausgewählt sind, wobei die erste und die zweite Verbindung gleichzeitig oder innerhalb von 14 Tagen voneinander in Mengen verabreicht werden, die ausreichen, um das Wachstum des Neoplasmas zu hemmen.

Die Kombination der Verbindungen der Formel I mit den Verbindungen der Formels VI und anderer Pentamedin-Analoga führt zu einer synergistischen Wirkung bei der Hemmung von Neoplasien.

Der Wirkungsmechanismus von Pentamidin oder seiner Derivate ist derzeit nicht eindeutig geklärt: Pentamidin oder seine Derivate hat offenbar pleiotrope Wirkungen, da es zu einer Abnahme von DNA-, RNA- und Protein-Synthese führt. Vor kurzem wurde beschrieben, dass Pentamidin ein leistungsfähiger Hemmstoff von PRL1-, -2- und 3-Phosphatasen (Pathak et al., 2002) und Tyrosinphosphatasen ist, und ihre Überexpression geht mit neoplastischen bösartigen Tumoren beim Menschen einher. Andererseits wurde beschrieben, dass Pentamidin ein Arzneimittel ist, das an die kleine DNA-Furche bindet (Puckowska et al., 2004) und das seine

Wirkung über die Störung der Genexpression und/oder DNA-Synthese ausüben kann.

5

Unsere beigefügten Experimente zeigen, dass:

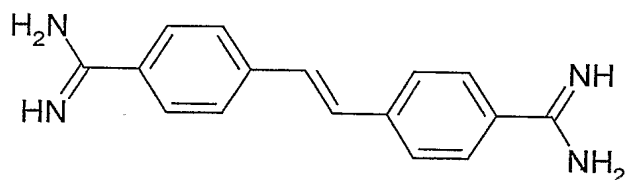
10

- sowohl Pentamidin als auch die Verbindungen der Formel I Zellen im G2/M-Zellzyklus aufhalten.
- die Kombination von Pentamidin und Verbindungen der Formel I additive bis synergistische Wirkungen auf die Zellproliferation haben.

15

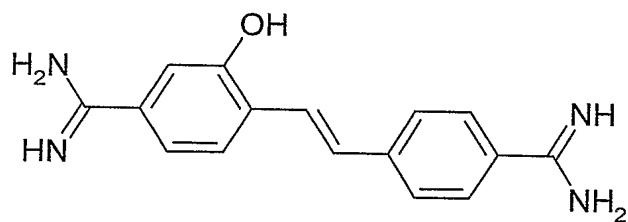
Andere geeignete Pentamidin-Analoga umfassen Stilbamidin (G-1) und Hydroxystilbamidin (G-2) und ihre Indolanaloga (z.B. G-3):

20



(G-1)

25

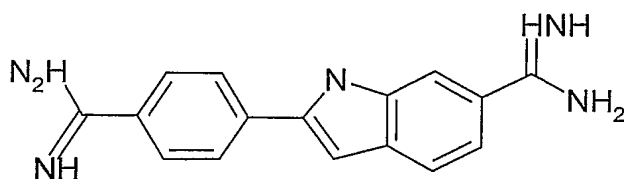


30

(G-2)

und

35



5

(G-3)

10

Jede Amidineinheit kann unabhängig voneinander durch eine der Einheiten ersetzt werden, die vorstehend für R^8 und R^9 definiert sind. Wie im Fall der Benzimidazole und Pentamidine, eignen sich auch Salze von Stilbamidin, Hydroxystilbamidin und ihren Indolderivaten in dem erfindungsgemäßen Verfahren. Bevorzugte Salze umfassen zum Beispiel Dihydrochlorid- und Methansulfonatsalze.

15

20

Noch andere Analoga sind diejenigen, die unter eine Formel fallen, die in einem der U.S.-Patente Nr. 5,428,051, 5,521,189, 5,602,172, 5,643,935, 5,723,495, 5,843,980, 6,172,104 und 6,326,395 oder der U.S.-

25

Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnr. US 2002/0019437 A1 bereitgestellt werden, die jeweils in ihrer Gesamtheit durch Bezugsname aufgenommen sind. Beispielhafte Analoga umfassen 1,5-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)pentan, 1,3-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)propan, 1,3-Bis-(2'-methoxy-4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)propan, 1,4-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)butan, 1,5-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)pentan, 1,4-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)butan, 1,3-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)propan, 1,3-Bis-(2'-methoxy-4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)propan, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan-bis-amidoxim, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan-bis-O-methylamidoxim, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan-bis-O-ethylamidoxim, 2,8-Diamidinodibenzothiophen, 2,8-Bis-(N-isopropylamidino)carbazol, 2,8-Bis-(N-hydroxyamidino)carbazol, 2,8-Bis-(2-imidazolinyldibenzothiophen, 2,8-Bis-(2-imidazolinyldibenzothiophen, 3,7-Diamidinodibenzothiophen, 3,7-Bis-(N-

30

35

isopropylamidino)dibenzothiophen, 3,7-Bis-(N-hydroxyamidino)-dibenzo-
thiophen, 3,7-Diaminodibenzothiophen, 3,7-Dibromdibenzothiophen, 3,7-
Dicyanodibenzothiophen, 2,8-Diamidinodibenzofuran, 2,8-Di-(2-
imidazolinyldibenzofuran, 2,8-Di-(N-isopropylamidino)dibenzofuran, 2,8-Di-
5 (N-hydroxylamidino)dibenzofuran, 3,7-Di-(2-imidazolinyldibenzofuran, 3,7-
Di-(isopropylamidino)dibenzofuran, 3,7-Di-(A-
hydroxylamidino)dibenzofuran, 2,8-Dicyanodibenzofuran, 4,4'-Dibrom-2,2'-
dinitrobiphenyl, 2-Methoxy-2'-nitro-4,4'-dibrombiphenyl, 2-Methoxy-2'-
10 amino-4,4'-dibrombiphenyl, 3,7-Dibromdibenzofuran, 3,7-Dicyano-
dibenzofuran, 2,5-Bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyrrol, 2,5-Bis-[5-(2-
imidazolinyldibenzimidazolyl)pyrrol, 2,6-Bis-[5-(2-imidazolinyldibenzimidazolyl)pyridin, 1-Methyl-2,5-bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyrrol,
15 1-Methyl-2,5-bis-[5-(2-imidazolinyldibenzimidazolyl)pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-
[5-(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)-2-benzimidazolyl]pyrrol, 2,6-Bis-(5-
amidino-2-benzimidazolyl)pyridin, 2,6-Bis-[5-(1,4,5,6-tetrahydro-2-
pyrimidinyl)-2-benzimidazolyl]pyridin, 2,5-Bis-(5-amidino-2-
20 benzimidazolyl)furan, 2,5-Bis-[5-(2-imidazolinyldibenzimidazolyl)furan,
2,5-Bis-(5-N-isopropylamidino-2-benzimidazolyl)furan, 2,5-Bis-(4-
guanylphenyl)furan, 2,5-Bis(4-guanylphenyl)-3,4-dimethylfuran, 2,5-Di-p-[2-
(3,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(2-imidazolinyldibenzimidazolyl)phenyl]-
25 furan, 2,5-[Bis-{4-(2-tetrahydropyrimidinyl)}phenyl]-p-(tolyl)oxyfuran, 2,5-
[Bis-{4-(2-imidazolinyldibenzimidazolyl)}phenyl]-3-p-(tolyl)oxyfuran, 2,5-Bis-{4-[5-(N-2-
aminoethylamido)benzimidazol-2-yl]phenyl}furan, 2,5-Bis-[4-(3a,4,5,6,7,7a-
hexahydro-1H-benzimidazol-2-yl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(4,5,6,7-
30 tetrahydro-1H-1,3-diazepin-2-yl)phenyl]furan, 2,5-Bis-(4-N,N-
dimethylcarboxhydrazidphenyl)furan, 2,5-Bis-[4-[2-(N-2-
hydroxyethyl)imidazolinyldibenzimidazolyl]phenyl}furan, 2,5-Bis-[4-(N-isopropyl-
amidino)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-[3-(dimethylaminopropyl)amidino]phenyl]-
furan, 2,5-Bis-[4-[N-(3-aminopropyl)amidino]phenyl]furan, 2,5-Bis-[2-
35 (imidazolinyldibenzimidazolyl)phenyl]-3,4-bis-(methoxymethyl)furan, 2,5-Bis-[4-N-(dimethyl-
aminoethyl)guanyl]-phenylfuran, 2,5-Bis-[4-[(N-2-hydroxyethyl)guanyl]-
phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-N-(cyclopropylguanyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N,N-

diethylaminopropyl)-guanyl]phenylfuran, 2,5-Bis-[4-[2-(N-ethylimidazoliny)]-
 phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-[N-(3-pentylguanyl)]]phenylfuran, 2,5-Bis-[4-(2-
 imidazoliny)phenyl]-3-methoxyfuran, 2,5-Bis-[4-(N-
 isopropylamidino)phenyl]-3-methylfuran, Bis-[5-amidino-2-
 5 benzimidazolyl]methan, Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]methan, 1,2-
 Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]ethan, 1,2-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-
 benzimidazolyl]ethan, 1,3-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]propan, 1,3-Bis-
 [5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]propan, 1,4-Bis-[5-amidino-2-benzimida-
 10 zolyl]propan, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]butan, 1,8-Bis-[5-
 amidino-2-benzimidazolyl]octan, trans-1,2-Bis-[5-amidino-2-
 benzimidazolyl]ethen, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1-buten,
 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-
 15 imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1-methylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-
 benzimidazolyl]-2-ethylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1-
 methyl-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2,3-diethyl-2-
 buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1,3-butadien, 1,4-Bis-[5-
 (2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2-methyl-1,3-butadien, Bis-[5-(2-pyrimidyl)-
 20 2-benzimidazolyl]methan, 1,2-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]ethan,
 1,3-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]propan, 1,3-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-
 benzimidazolyl]propan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]butan, 1,4-
 Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-
 25 benzimidazolyl]-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1-
 methylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2-ethylbutan, 1,4-
 Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1-methyl-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-
 pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2,3-diethyl-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-
 30 benzimidazolyl]-1,3-butadien und 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-
 2-methyl-1,3-butadien, 2,4-Bis-(4-guanylphenyl)pyrimidin, 2,4-Bis-(4-
 imidazolin-2-yl)pyrimidin, 2,4-Bis-[(tetrahydropyrimidinyl-2-
 yl)phenyl]pyrimidin, 2-(4-[N-i-Propylguanyl]phenyl)-4-(2-methoxy-4-[N-i-
 propylguanyl]phenyl)pyrimidin, 4-(N-Cyclopentylamidino)-1,2-
 35 phenylendiamin, 2,5-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-[2-{5-
 (2-imidazolino)}benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)-

benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)-benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis[2-(5-amidino)benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)-benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)-benzimidazolyl]pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]-1-methylpyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazolyl]-1-methylpyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazolyl]thiophen, 2,6-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]pyridin, 2,6-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]-pyridin, 4,4'-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazolyl]-1,2-diphenylethan, 4,4'-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazolyl]-2,5-diphenylfuran, 2,5-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]benzo-[b]-furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazolyl]benzo-[b]-furan, 2,7-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazolyl]fluor, 2,5-Bis-[4-(3-(N-morpholinopropyl)-carbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(2-N,N-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3-N,N-dimethylaminopropylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3-N-methyl-3-N-phenylaminopropylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3-N,N8,N11-trimethylaminopropylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[3-amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[3-(N-isopropylamidino)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[3-[(N-(2-dimethylaminoethyl)amidino]phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-thioethylcarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-benzyloxycarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis[4-(N-phenoxy carbonyl)-amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-(4-fluor)-phenoxy carbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-(4-methoxy)phenoxy carbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(1-acetoxyethoxycarbonyl)amidinophenyl]furan und 2,5-Bis-[4-(N-(3-fluor)phenoxy carbonyl)amidinophenyl]furan. Verfahren zur Herstellung einer der vorstehenden Verbindungen sind in den U.S.-Patenten Nr. 5,428,051, 5,521,189, 5,602,172, 5,643,935, 5,723,495, 5,843,980,

6,172,104 und 6,326,395 oder der US-Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnr. US 2002/0019437 A1 beschrieben.

5

Pentamidin-Metabolite eignen sich ebenfalls in der erfindungsgemäßen antiproliferativen Kombination. Pentamidin wird im Körper schnell zu mindestens sieben primären Metaboliten metabolisiert. Einige dieser Metabolite haben eine oder mehrere Wirkungen mit Pentamidin gemeinsam. Pentamidin-Metabolite weisen antiproliferative Wirkung auf, wenn sie mit einem Benzimidazol oder einem Analogon davon kombiniert werden.

10

15

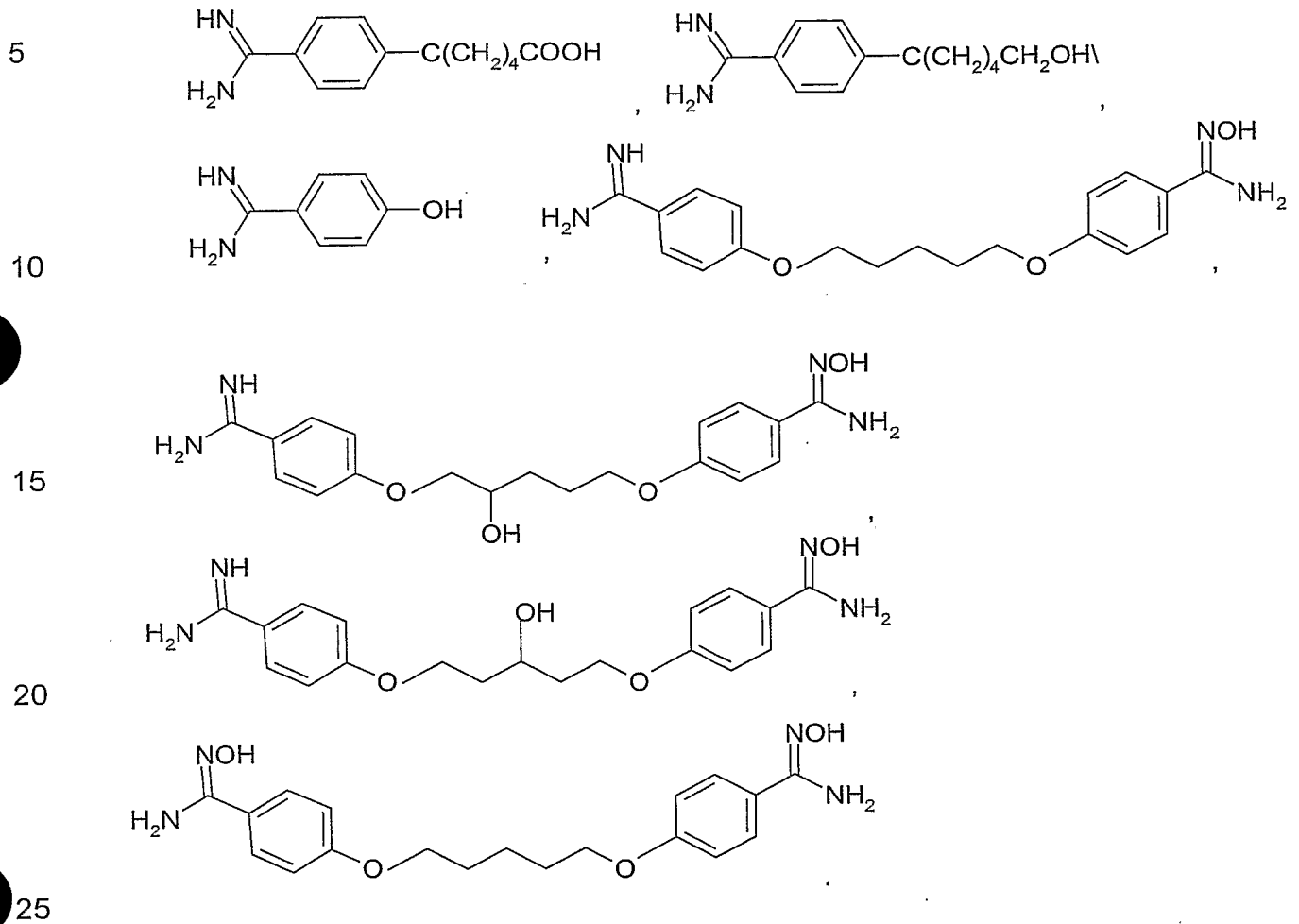
20

25

30

35

Sieben Pentamidin-Analoga sind nachstehend gezeigt.



Die erfindungsgemäßen Kombinationen von Verbindungen der Formel I und Formel VI oder deren Analoga und seiner Metaboliten eignen sich zur Behandlung von Neoplasmen. Eine Kombinationstherapie kann allein oder in Verbindung mit einer anderen Therapie (z.B. Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, biologische Therapie) durchgeführt werden. Zusätzlich kann eine Person, deren Risiko, ein Neoplasma zu entwickeln, größer ist, (z.B. jemand, der genetisch prädisponiert ist, oder jemand, der zuvor ein Neoplasma hatte) eine prophylaktische Behandlung erhalten, um die Neoplasmaabildung zu hemmen oder zu verzögern.

Die Kombination der kinesin-ATPase Eg5/KSP mit den Verbindungen der Formel VI, Pentamidin, seine Analoga und /der seiner Metaboliten ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

5

Die Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung jeder Verbindung der Kombination kann unabhängig gesteuert werden. Zum Beispiel kann eine Verbindung dreimal täglich oral verabreicht werden, während die zweite Verbindung einmal pro Tag intramuskulär verabreicht werden kann. Die Verbindungen können auch zusammen formuliert werden, so dass eine Verabreichung beiden Verbindungen zuführt.

10

15

Die erfindungsgemäßen antiproliferativen Kombinationen können auch als Komponenten eines pharmazeutischen Pakets bereitgestellt werden. Die zwei Arzneimittel können zusammen oder getrennt und in einzelnen Dosierungsmengen formuliert werden.

20

Unter einem anderen Aspekt umfasst die Erfindung ein zur Behandlung eines Patienten, der ein Neoplasma, wie einen Krebs, hat, durch Verabreichung einer Verbindung der Formel (I), und (VI) in Kombination mit einem antiproliferativen Mittel. Geeignete antiproliferative Mittel umfassen die in Tabelle 1 bereitgestellten.

25

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet „übliche Aufarbeitung“: Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

30

35

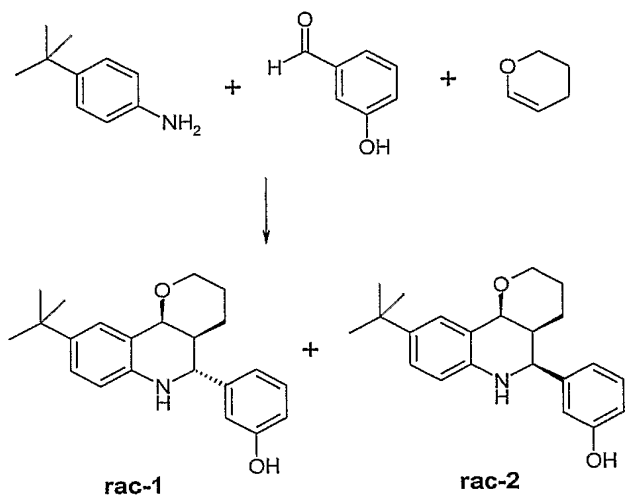
Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺ESI (Electrospray Ionization) (M+H)⁺APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization – mass spectrometry)
(M+H)⁺

5

Beispiel 1

10



15

20

a. Umsetzung in Gegenwart von Trifluoressigsäure (TFA)

25

30

35

Die Lösung des TFA-Salzes von 4-*tert.*-Butylanilin in Acetonitril (4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) wurde in Acetonitril (4 mL) aufgenommen, auf 0°C abgekühlt und TFA (0.38 g, 3.35 mmol) langsam unter Rühren zugefügt) wurde schnell zu einer auf 0°C gekühltem Lösung aus 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) in Acetonitril (2 mL) gegeben und weitere 60 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgetrennt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (620 mg, 1.84 mmol, 55 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 13:1 herausstellte.

Zur Auftrennung der *cis/trans*-Isomeren wurde der Feststoff in 0.1 N HCl in Isopropanol (20 mL) aufgenommen, jeweils 100 mL Diethylether und Cyclohexan zugegeben und über Nacht bei 4°C kristallisiert. Der farblose Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Diethylether gewaschen und getrocknet. 570 mg (1.52 mmol) der farblosen Verbindung rac-1 Hydrochlorid konnten gewonnen werden. Die Mutterlauge wurde zur Trockne einrotiert und das *cis*-Isomer säulenchromatographisch aufgereinigt und ins Hydrochlorid überführt (70 mg, 0.19 mmol eines farblosen Feststoffes).

Kleinere Mengen an rac-1 und rac-2 wurden über chirale HPLC (2x Chiralpak AD 20µm, Eluent: Methanol) in die entsprechende Enantiomere aufgetrennt und erneut in die Hydrochloride überführt.

b. Umsetzung in Gegenwart von Hexafluorisopropanol (HFIP)

Um höhere Ausbeuten des *cis*-Isomers zu erhalten, wurde anstelle von TFA Hexafluorisopropanol (HFIP) eingesetzt.

4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol), 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) wurden in Acetonitril (1 mL) gelöst, bei RT HFIP (0.56 g, 3.35 mmol) zugetropft und weitere 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgetrennt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (485 mg, 1.44 mmol, 43 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 1:1.6 herausstellte. Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

c. Umsetzung in Gegenwart von Bismut(III)chlorid

Zu einer Suspension von BiCl₃ (0.21 g, 0.67 mmol) und wasserfreiem Natriumsulfat (0.40 g) in Acetonitril (2 mL) wurden bei RT 3-

Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) jeweils gelöst in Acetonitril (1 mL) zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Dann wurde 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) bei RT zugetropft und weitere 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (850 mg, 2.51 mmol, 75 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 1:1.1 herausstellte. Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

d. Umsetzung in Gegenwart von Ytterbium(III)triflat

Zu einer Suspension von Yb(OTf)₃ (0.42 g, 0.67 mmol) und wasserfreiem Natriumsulfat (0.40 g) in Acetonitril (2 mL) wurden bei RT 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) jeweils gelöst in Acetonitril (1 mL) zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Dann wurde 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) bei RT zugetropft und weitere 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (780 mg, 2.31 mmol, 69 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 1:1.3 herausstellte. Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

e. Umsetzung in Gegenwart von Scandium(III)triflat

Zu einer Suspension von Sc(OTf)₃ (0.33 g, 0.67 mmol) und wasserfreiem Natriumsulfat (0.40 g) in Acetonitril (2 mL) wurden bei RT 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) jeweils gelöst in Acetonitril (1 mL) zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Dann wurde 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) bei RT

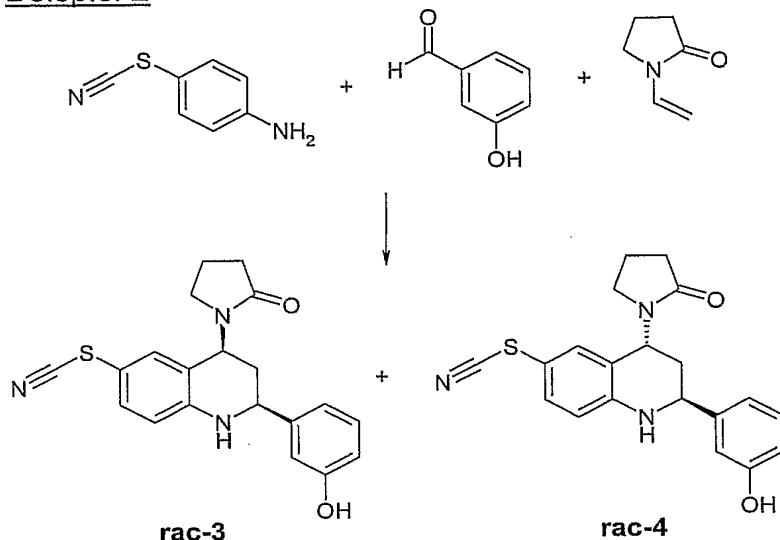
zugetropft und weitere 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (620 mg, 1.84 mmol, 55 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis herausstellte.

Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

f. Umsetzung in Gegenwart von Ammoniumcer(IV)nitrate (CAN)

Zu einer Lösung von 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol), 4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) in Acetonitril (10 mL) wurde bei RT CAN (0.37 g, 0.67 mmol) zugefügt und weitere 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (237 mg, 0.70 mmol, 21 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 5:1 herausstellte.

Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

Beispiel 2

a. Umsetzung in Gegenwart von Trifluoressigsäure (TFA)

Die Lösung des TFA-Salzes von 4-Thiocyanatoanilin in Acetonitril (Thiocyanatoanilin (0.46 g, 3.06 mmol) wurde in Acetonitril (4 mL) aufgenommen, auf 0°C abgekühlt und TFA (0.35 g, 3.06 mmol) langsam unter Rühren zugefügt) wurde schnell zu einer auf 0°C gekühltem Lösung aus 3-Hydroxybenzaldehyd (0.37 g, 3.06 mmol) und 1-Vinyl-2-pyrrolidinon (0.34 g, 3.06 mmol) in Acetonitril (2 mL) gegeben und weitere 60 min bei dieser Temperatur und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt, mit wenig Ethylacetat aufgenommen und mit Diethylether kristallisiert. Man erhielt einen farblosen Feststoff (390 mg, 1.06 mmol, 35 %), der sich als *cis*-Isomer herausstellte.

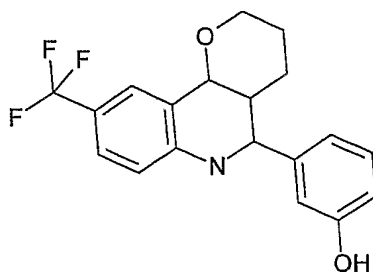
Zur Auftrennung der *cis/trans*-Isomeren wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt das *trans*-Isomer als farblosen Feststoff (160 mg, 0.44 mmol, 14 %),

Kleinere Mengen an rac-3 und rac-4 wurden über chirale HPLC (2x Chiralpak AD 20µm, Eluent: Methanol) in die entsprechende Enantiomere aufgetrennt und in die Hydrochloride überführt.

Analog werden unter Verwendung oder entsprechenden Vorstufen die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen erhalten:

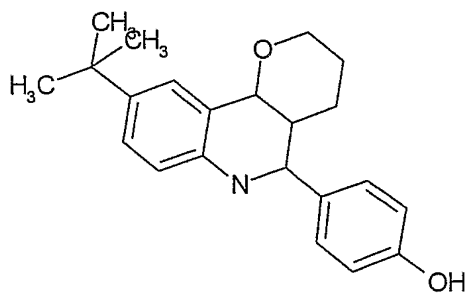
5

I1



10

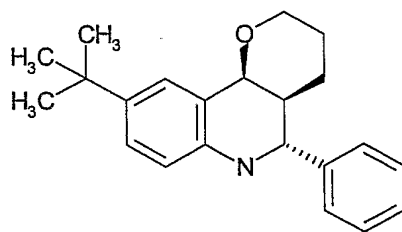
I2



15

20

I3



Chiral

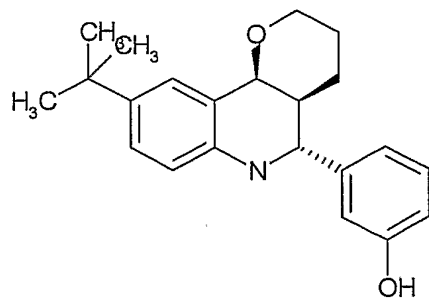
25

30

35

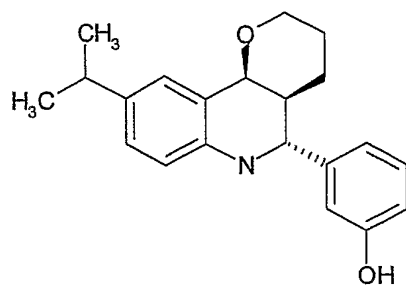
5

14



10

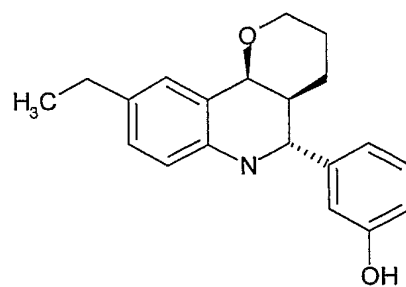
15



15

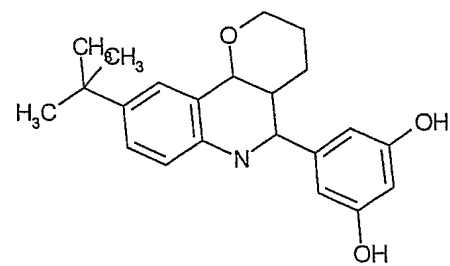
20

16



25

17

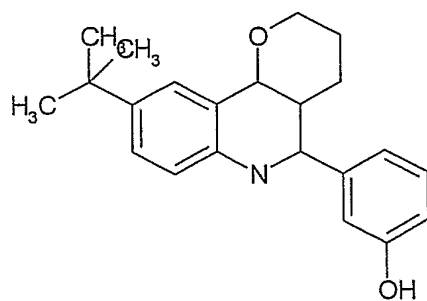


30

35

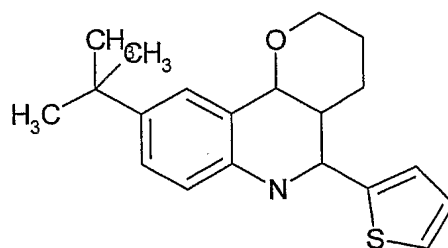
5

18



10

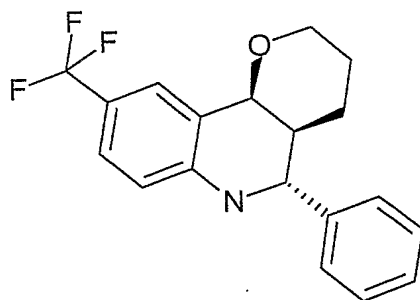
19



15

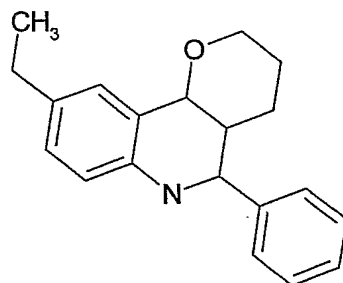
20

110



25

111

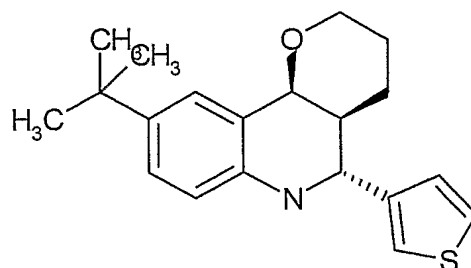


30

35

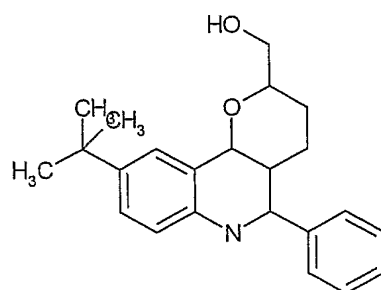
5

I12



10

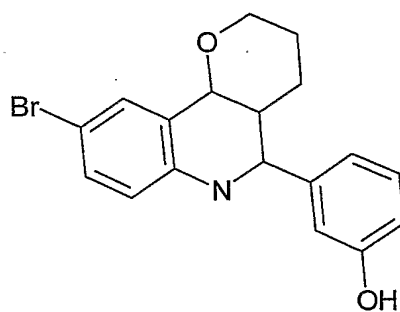
I13



15

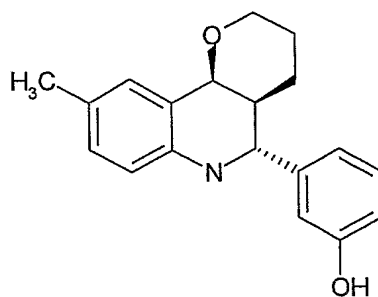
20

I14



25

I15

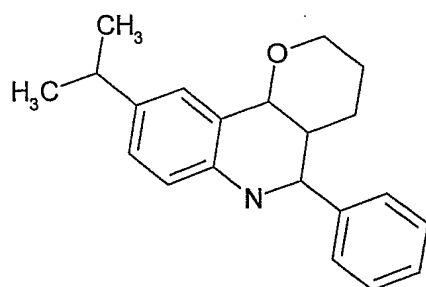


30

35

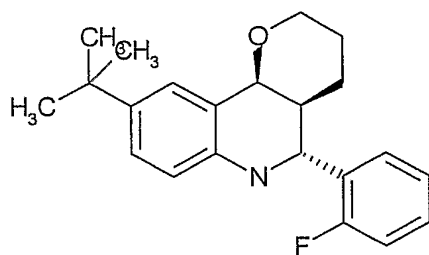
5

I16



10

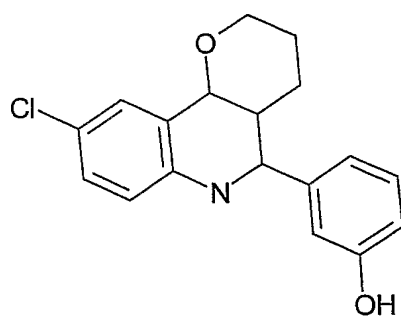
I17



15

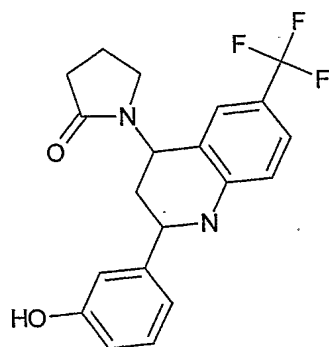
20

I18



25

I19

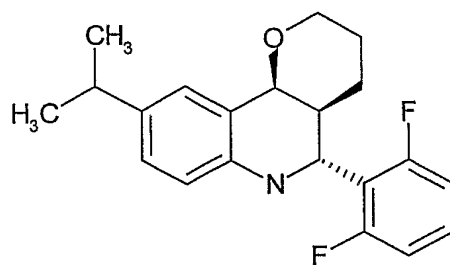


30

35

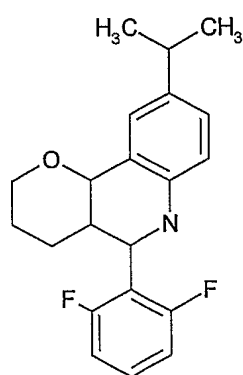
5

I20



10

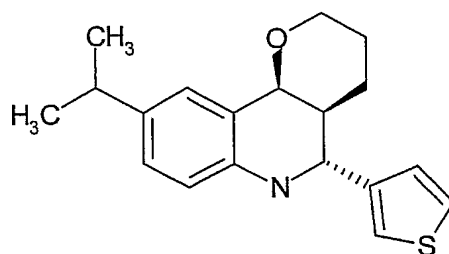
I21



15

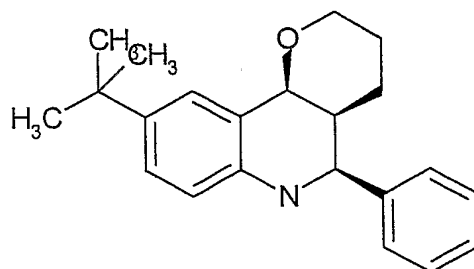
20

I22



25

I23

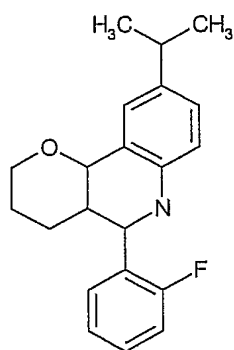


30

35

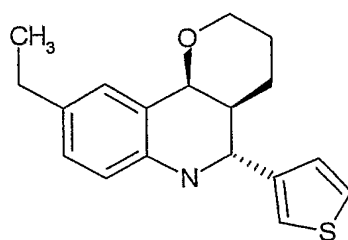
5

I24



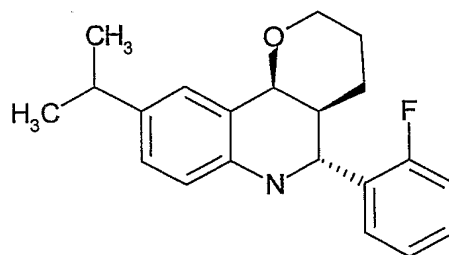
10

I25



15

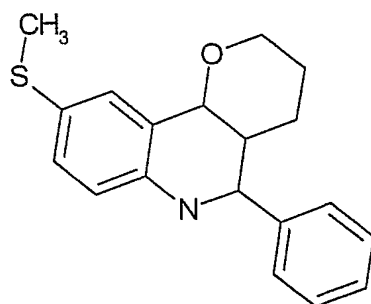
I26



20

25

I27

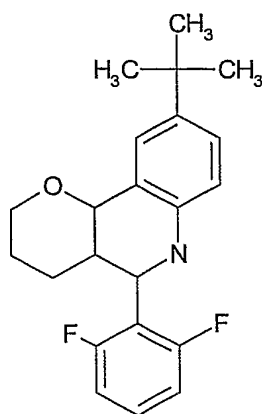


30

35

5

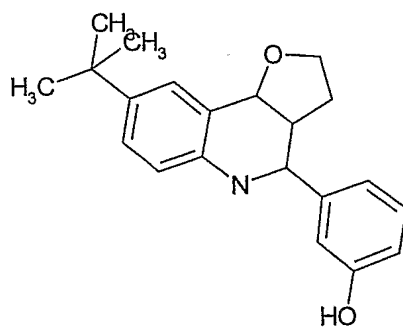
128



10

15

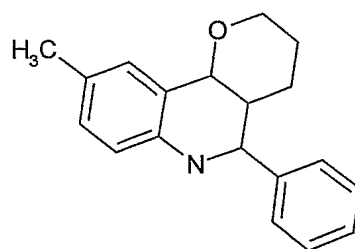
129



20

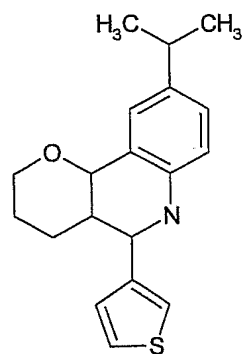
25

130



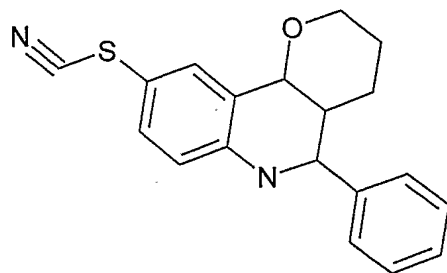
30

131

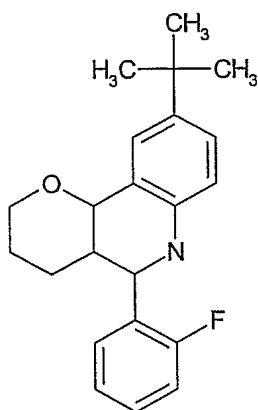


35

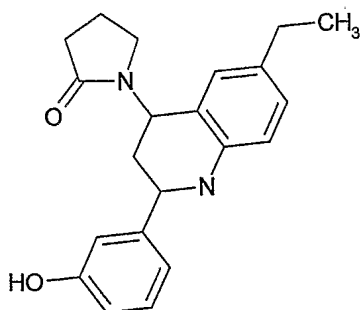
I32



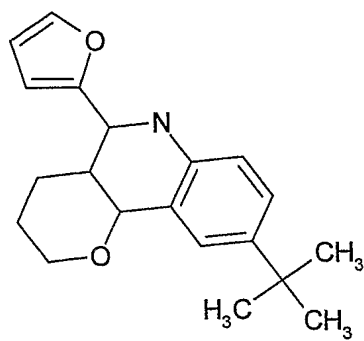
I33



I34

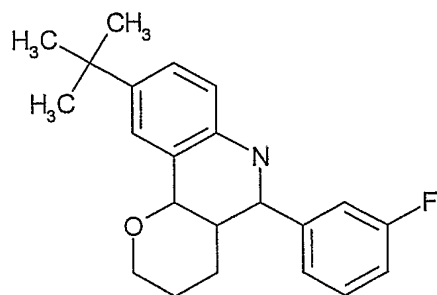


I35



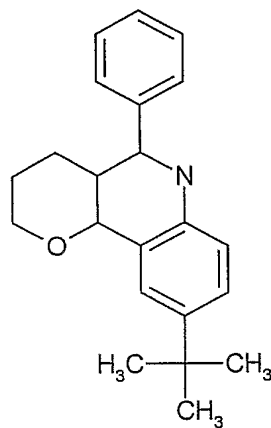
5

I36



10

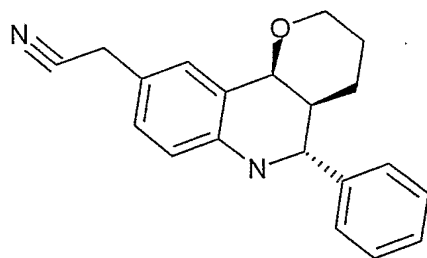
I37



15

20

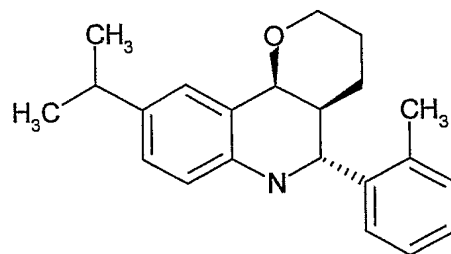
I38



25

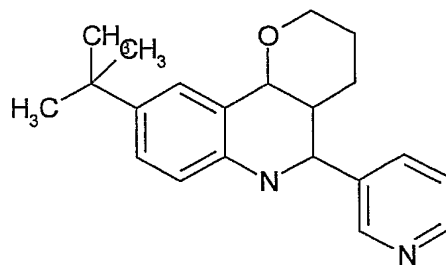
30

I39

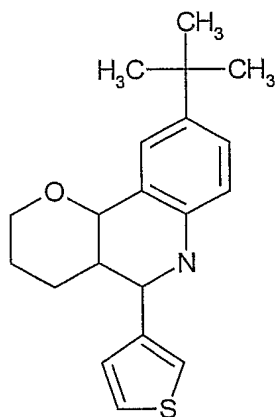


35

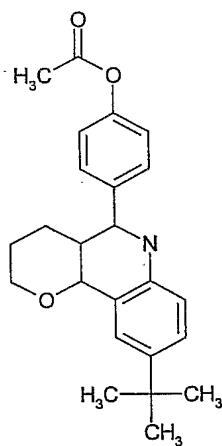
I40



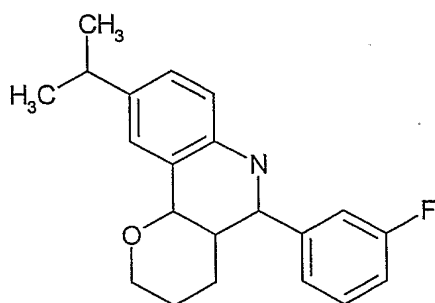
I41



I42

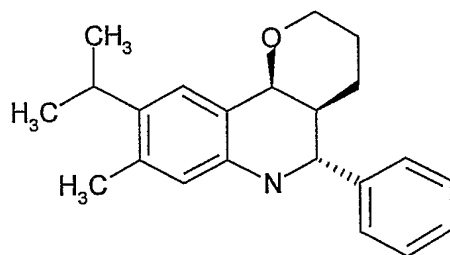


I43

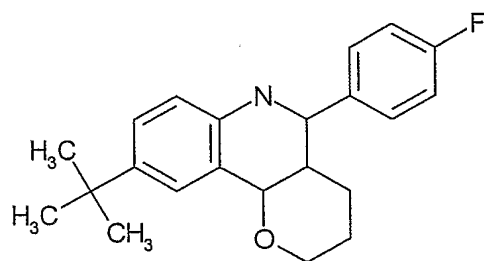


- 91 -

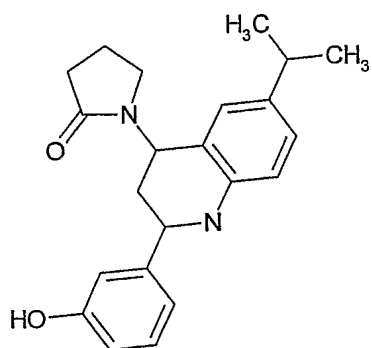
I44



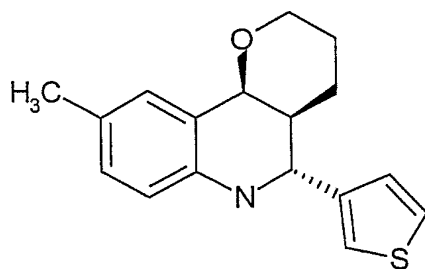
I45



I46

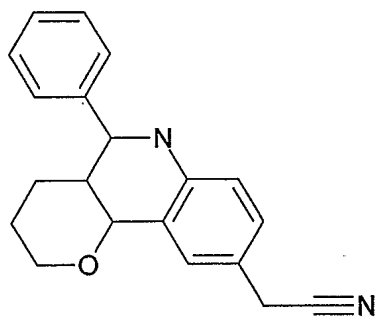


I47



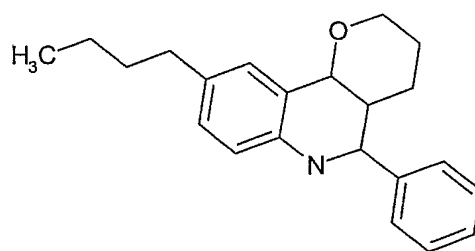
5

148



10

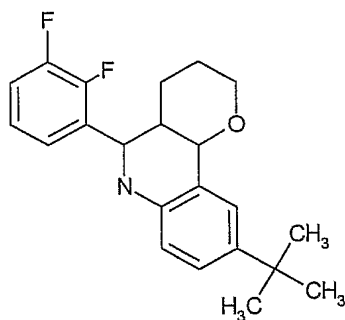
149



15

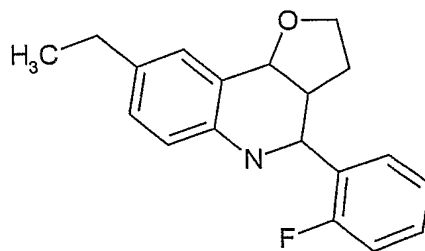
20

150



25

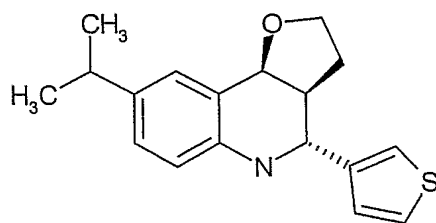
151



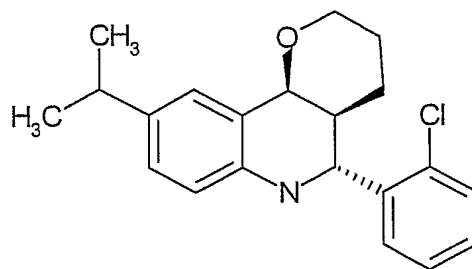
30

35

152

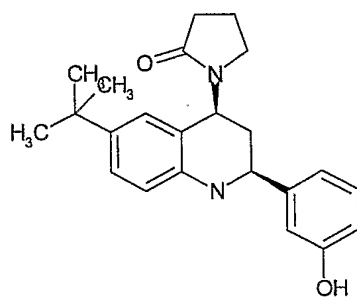


153



5

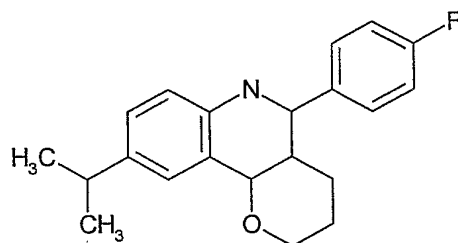
154



10

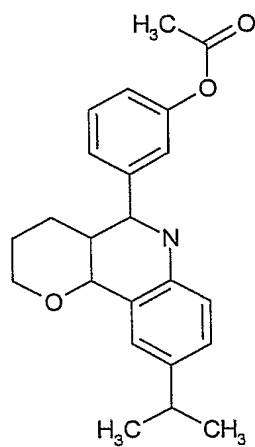
15

155



20

156



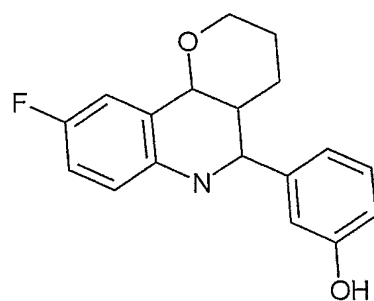
25

30

35

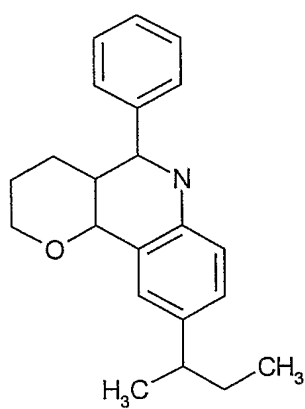
5

157



10

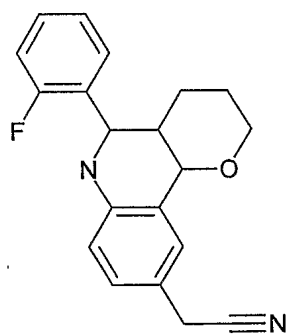
158



15

20

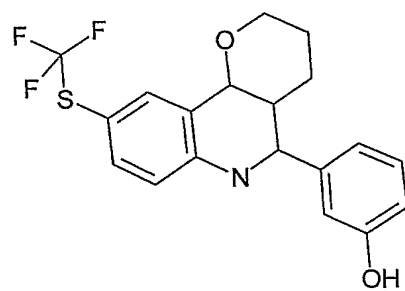
159



25

30

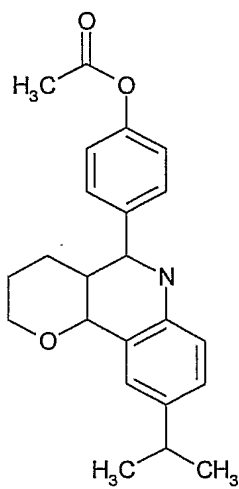
160



35

5

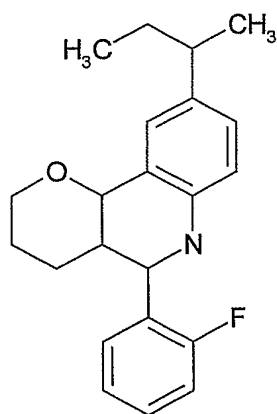
I61



10

15

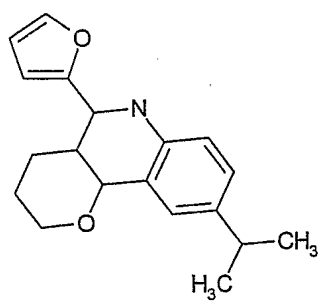
I62



20

25

I63

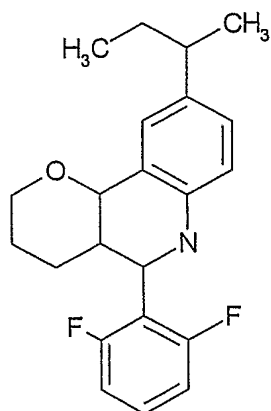


30

35

5

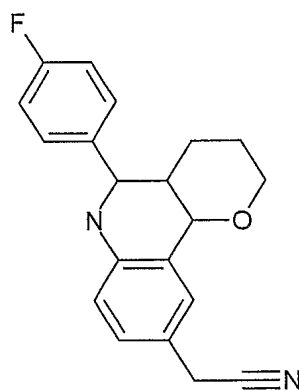
I64



10

15

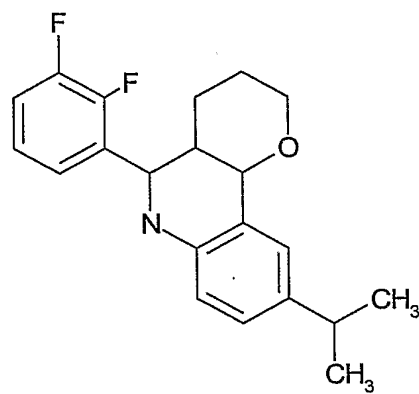
I65



20

25

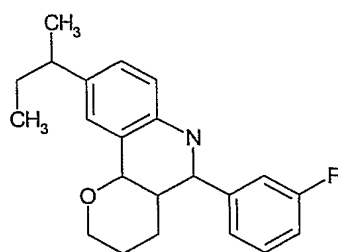
I66



30

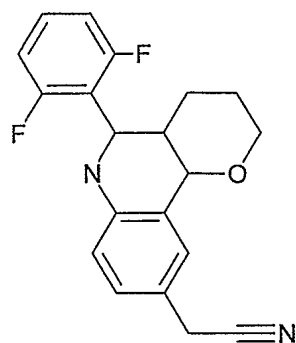
35

I67



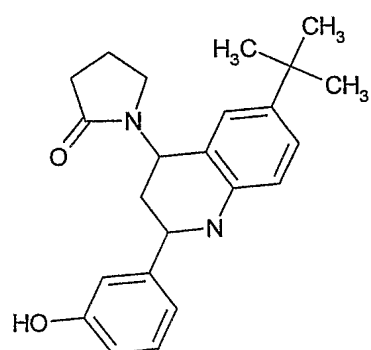
5

I68



10

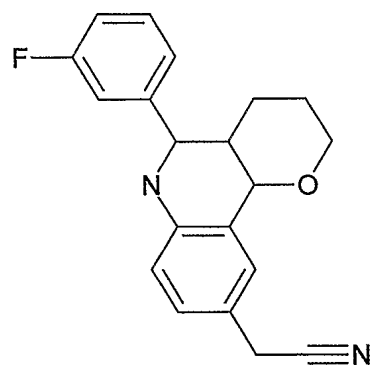
I69



15

20

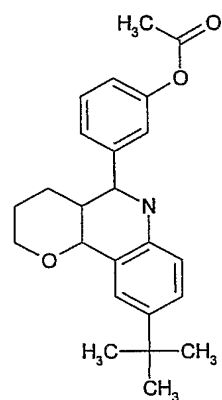
I70



25

30

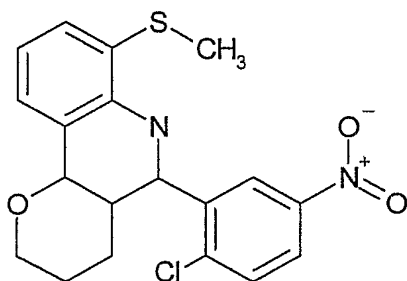
I71



35

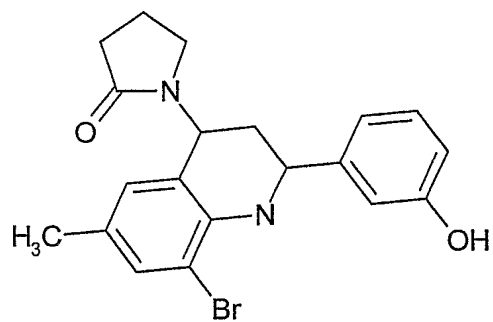
5

172



10

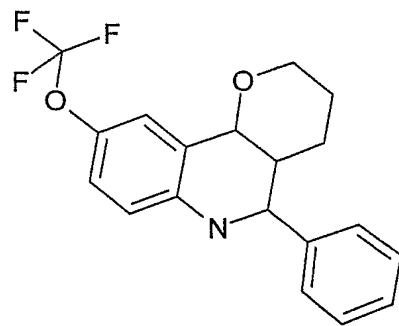
173



15

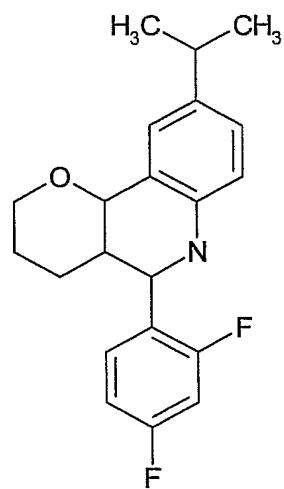
20

174



25

175

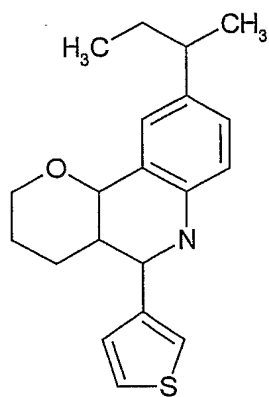


30

35

5

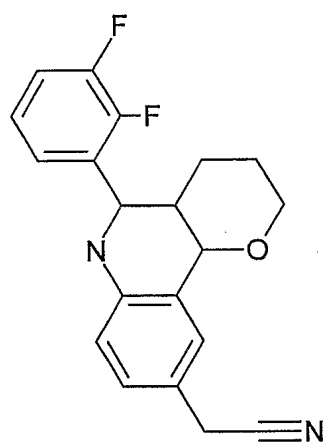
176



10

15

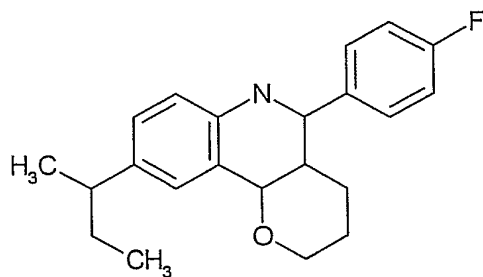
177



20

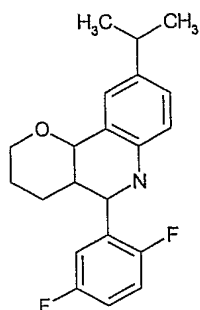
25

178



30

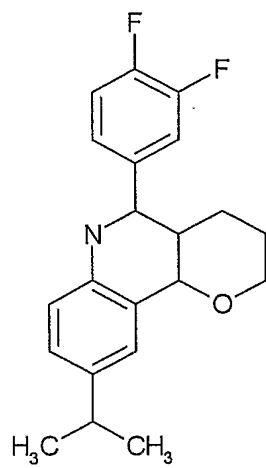
179



35

5

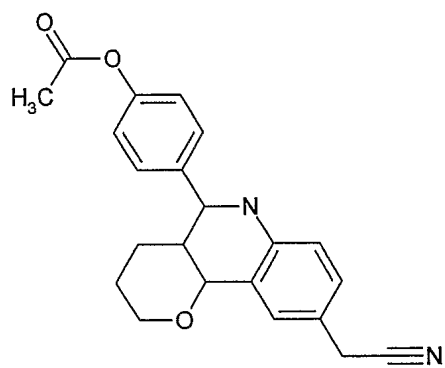
180



10

15

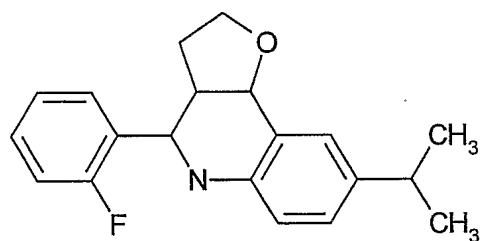
181



20

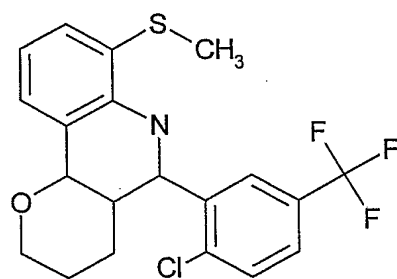
25

182



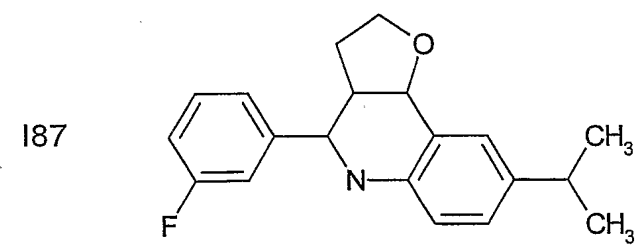
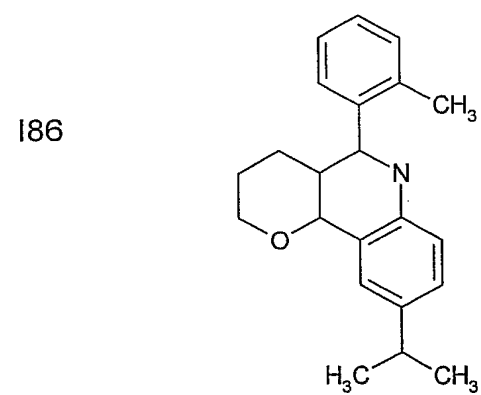
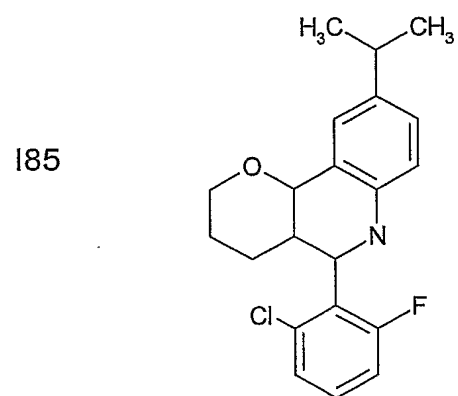
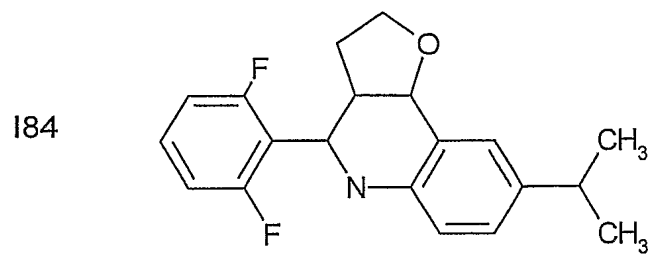
30

183



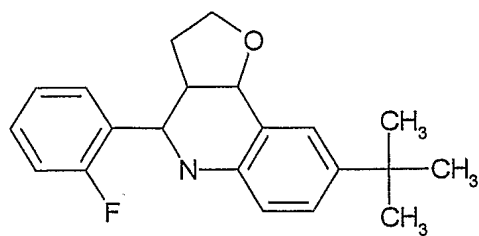
35

- 101 -



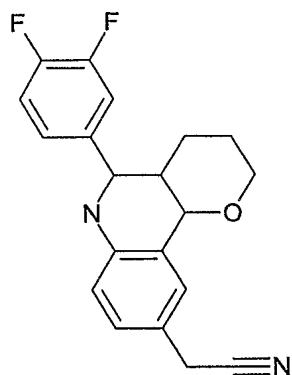
5

188



10

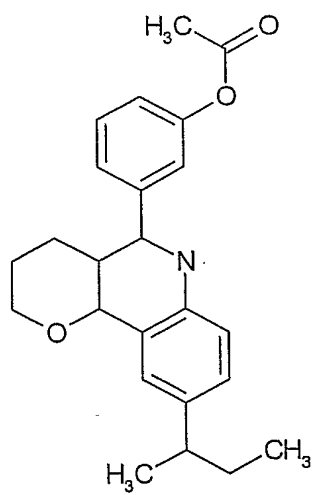
189



15

20

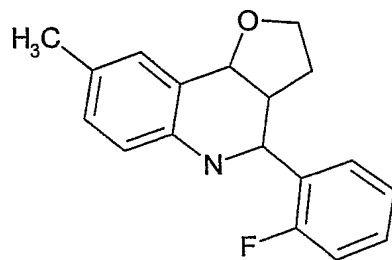
190



25

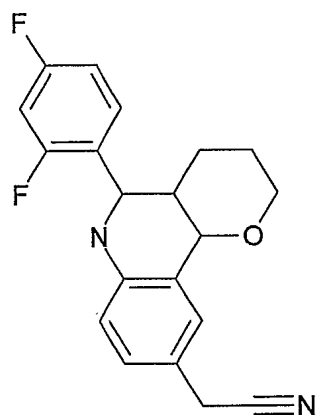
30

191

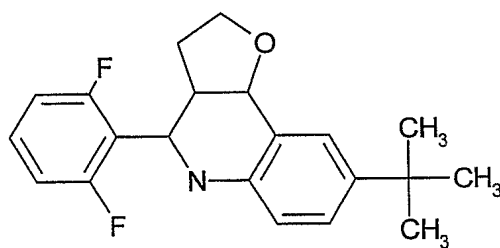


35

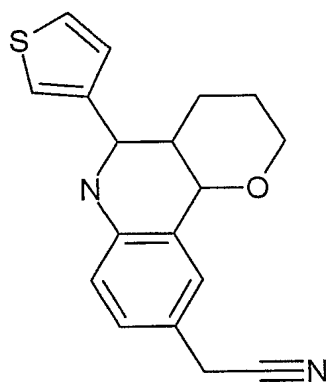
192



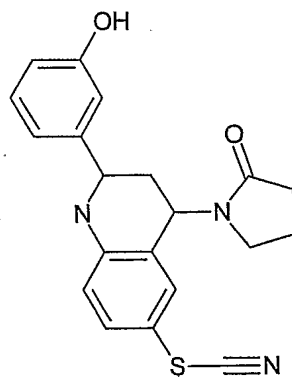
193



194

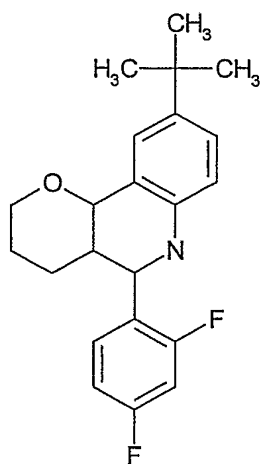


195



5

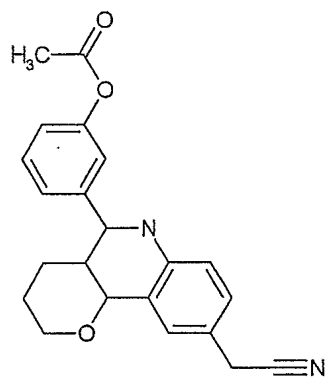
196



10

15

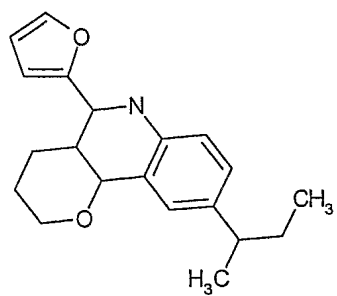
197



20

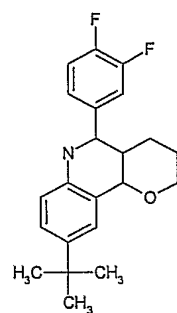
25

198



30

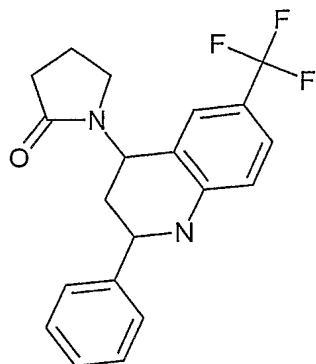
199



35

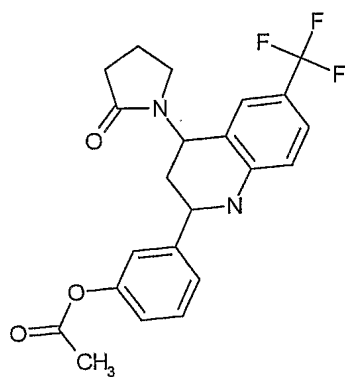
5

I100



10

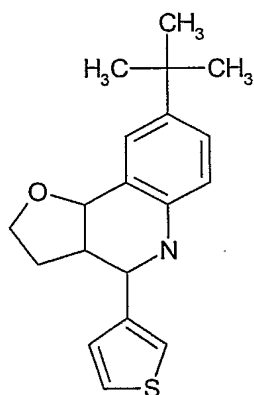
I101



15

20

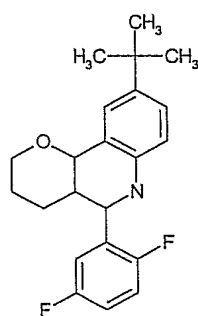
I102



25

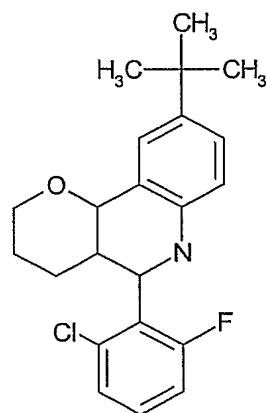
30

I103

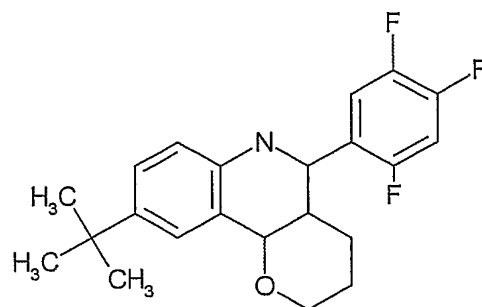


35

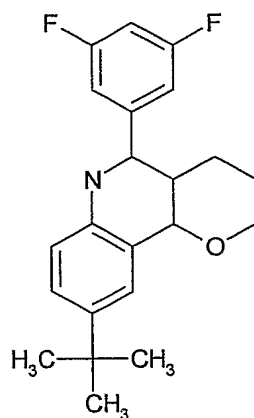
I104



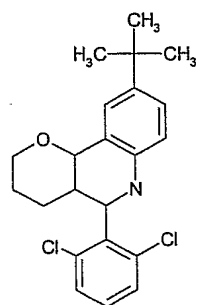
I105



I106

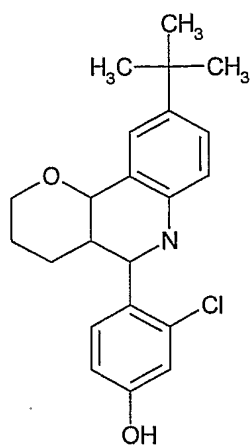


I107



5

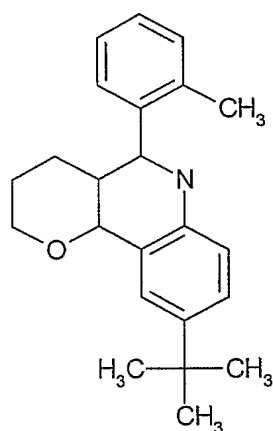
I108



10

15

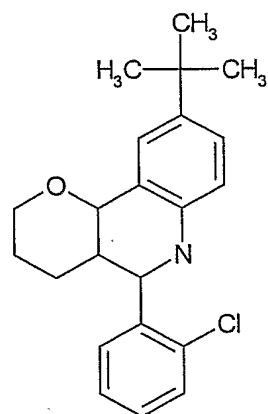
I109



20

25

I110



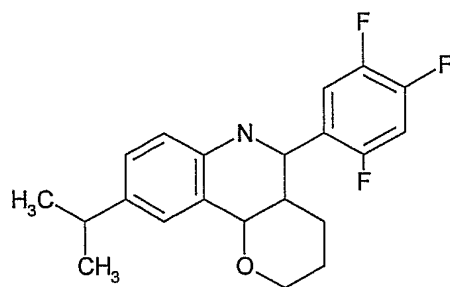
30

35

- 108 -

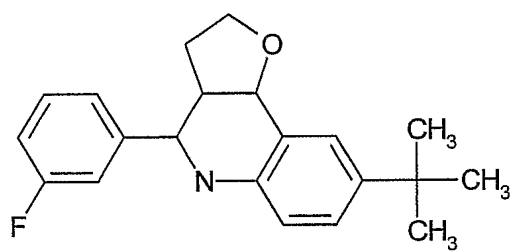
5

I111



10

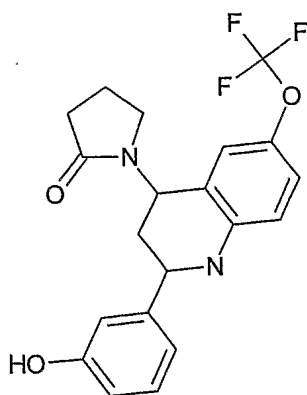
I112



15

20

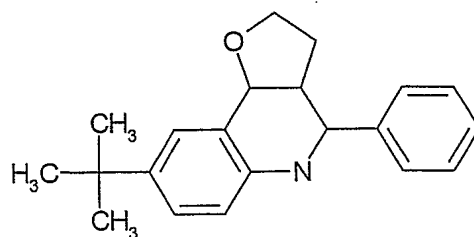
I113



25

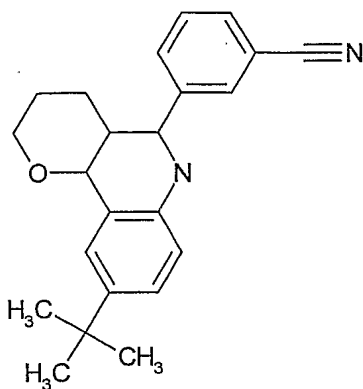
30

I114

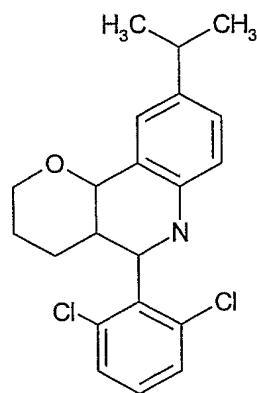


35

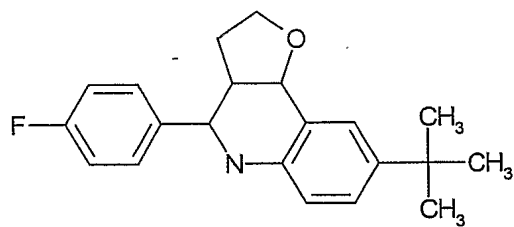
I115



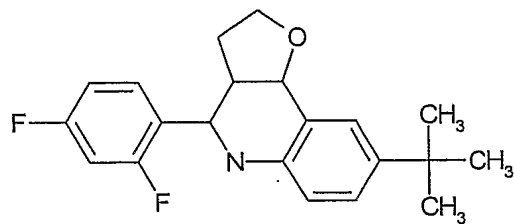
I116



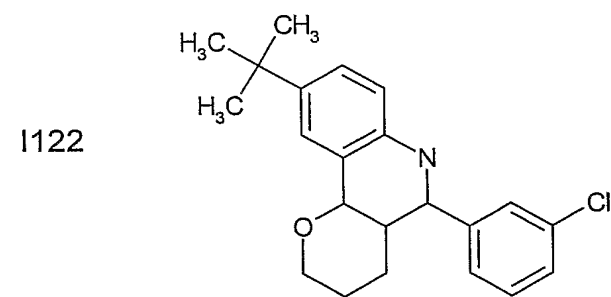
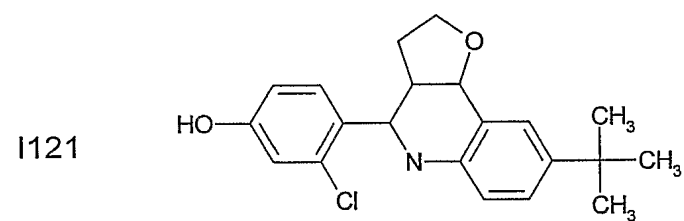
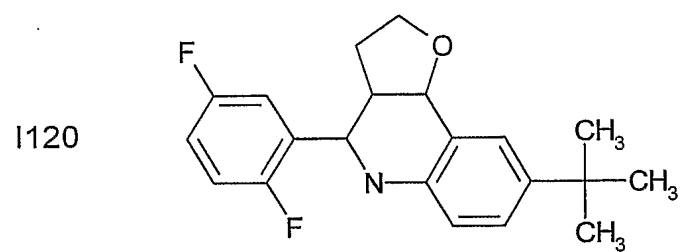
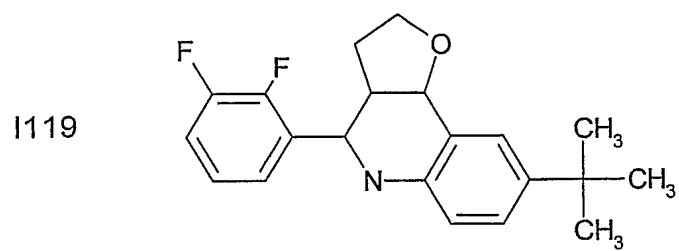
I117



I118



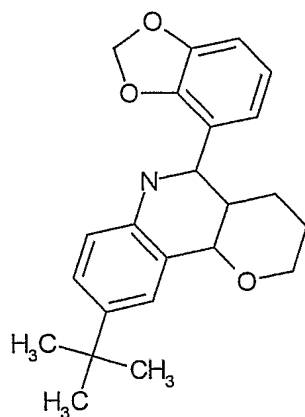
- 110 -



35

5

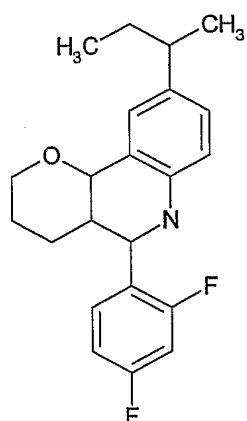
I123



10

15

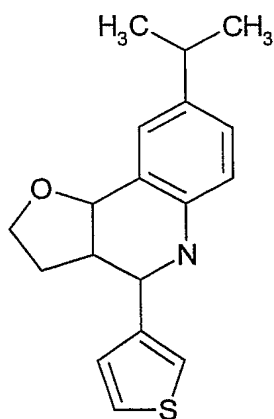
I124



20

25

I125



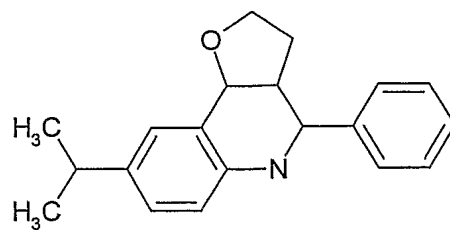
30

35

- 112 -

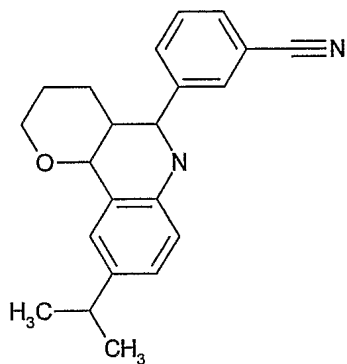
5

I126



10

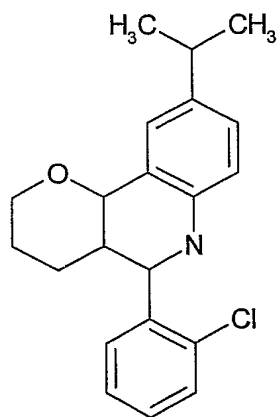
I127



15

20

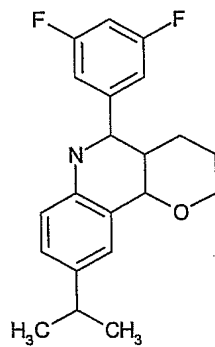
I128



25

30

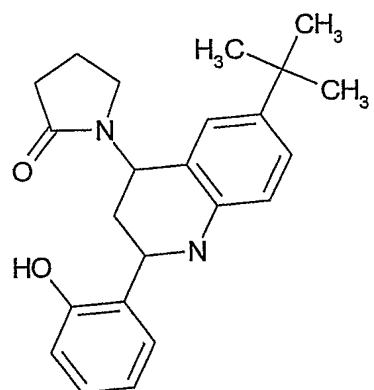
I129



35

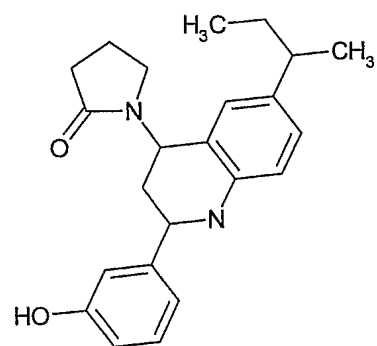
5

I130



10

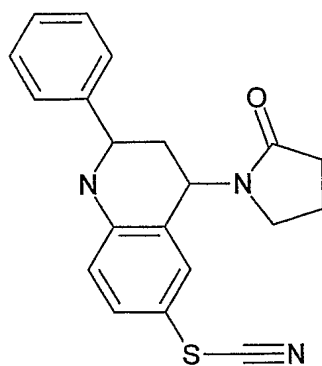
I131



15

20

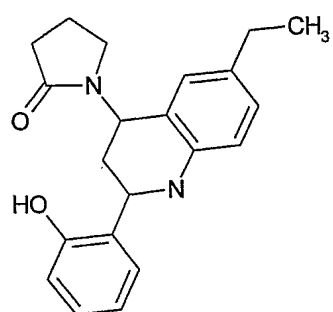
I132



25

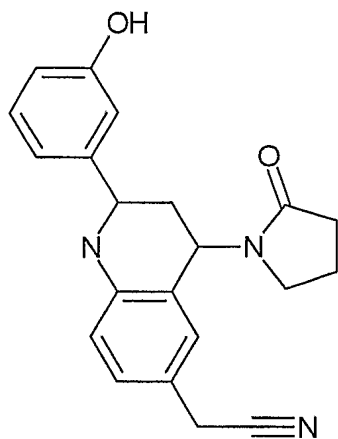
30

I133

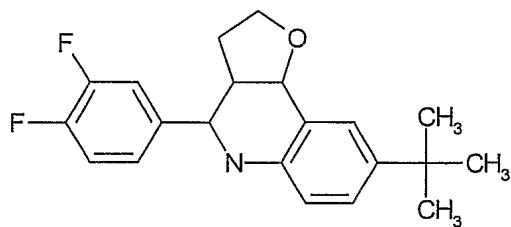


35

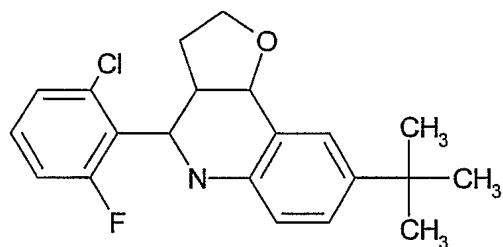
I134



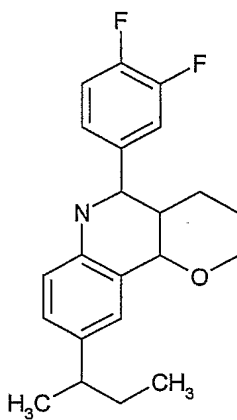
I135



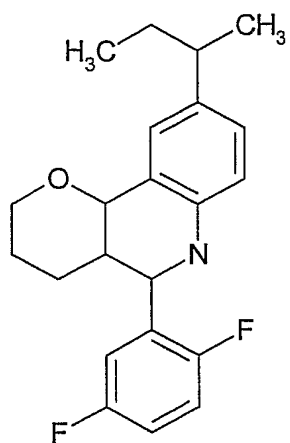
I136



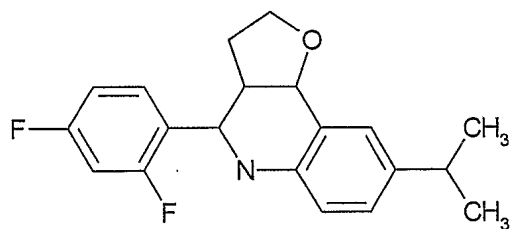
I137



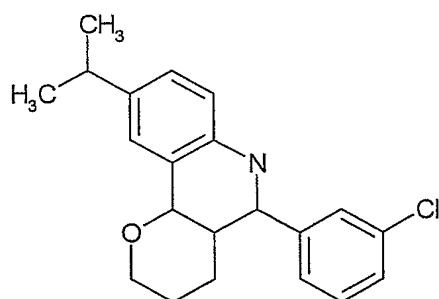
I138



I139

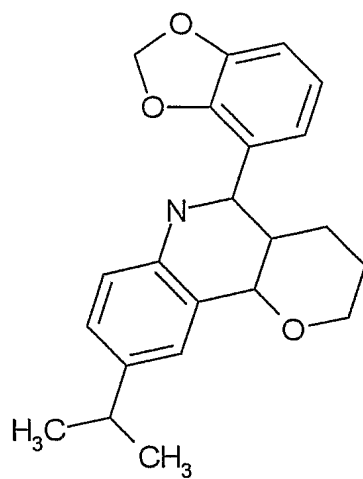


I140



5

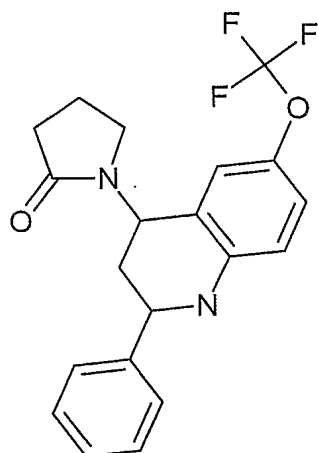
I141



10

15

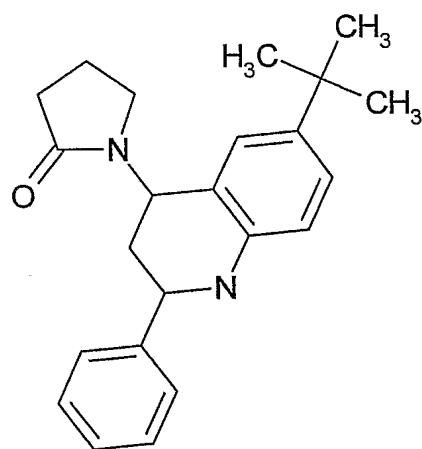
I142



20

25

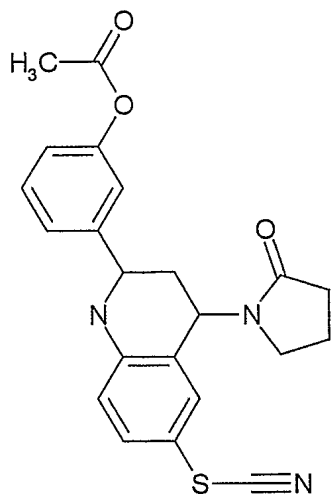
I143



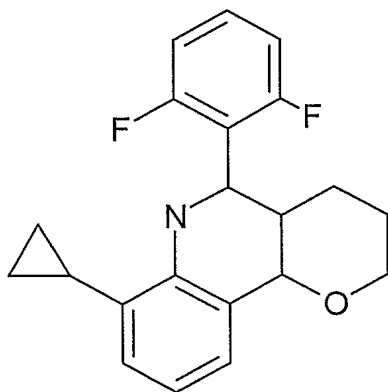
30

35

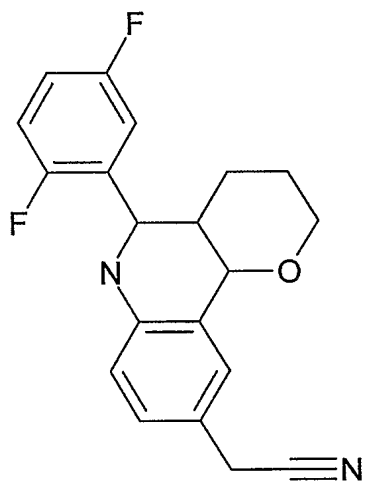
I144



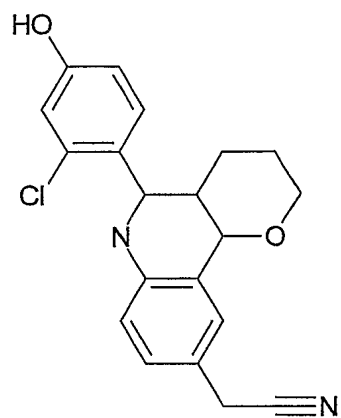
I145



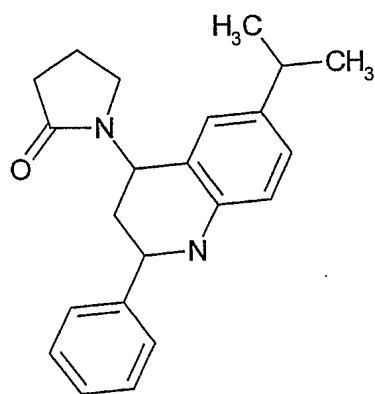
I146



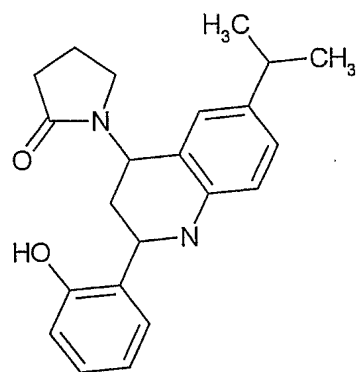
I147



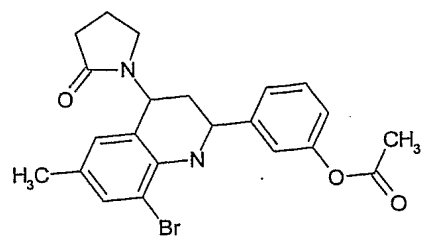
I148



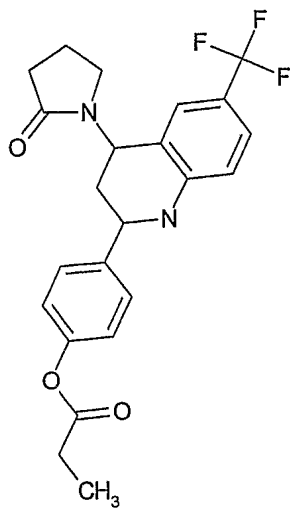
I149



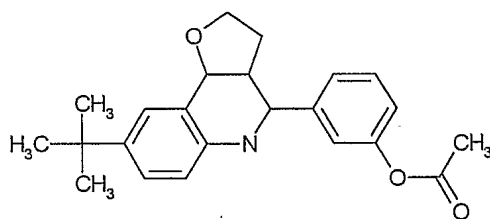
I150



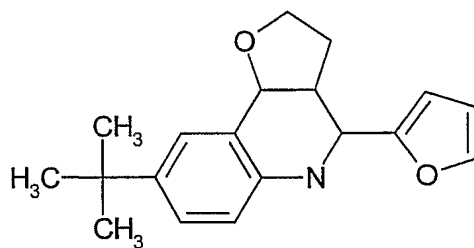
I151



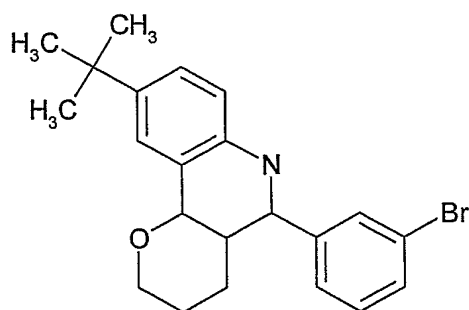
I152



I153

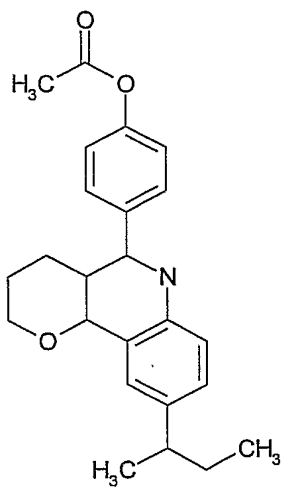


I154



5

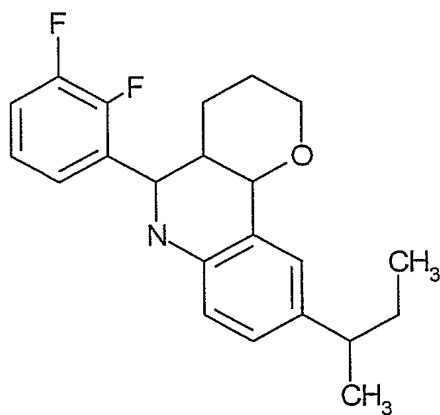
I155



10

15

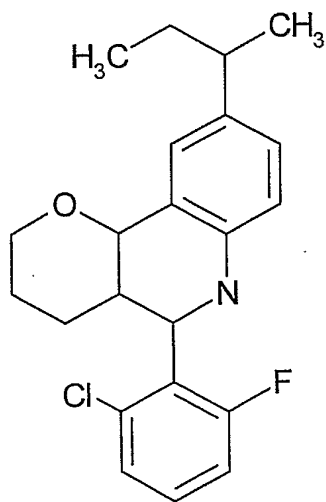
I156



20

25

I157

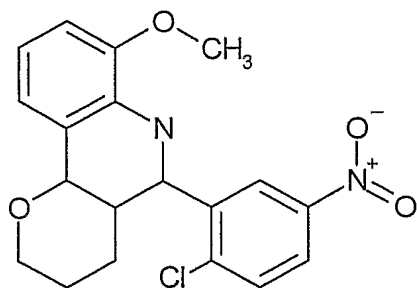


30

35

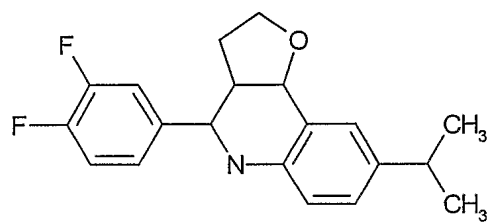
5

I158



10

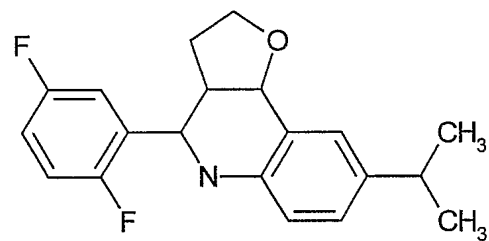
I159



15

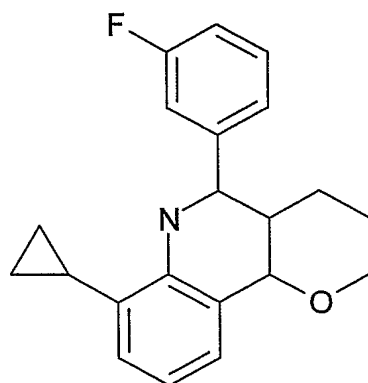
20

I160



25

I161

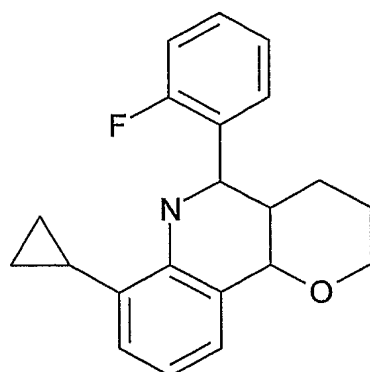


30

35

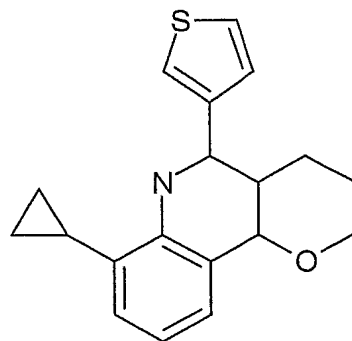
5

I162



10

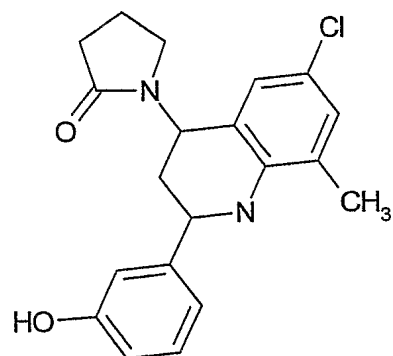
I163



15

20

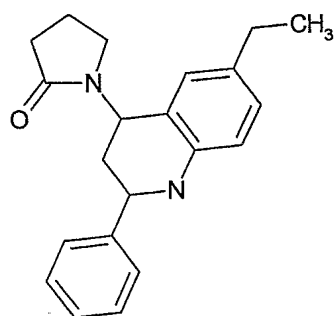
I164



25

30

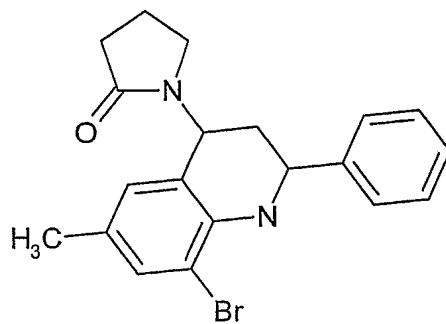
I165



35

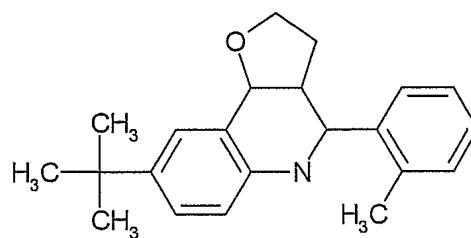
5

I166



10

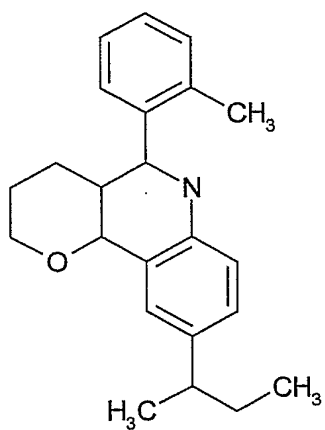
I167



15

20

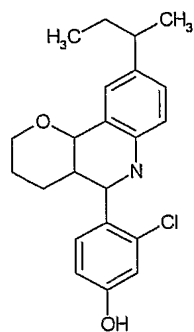
I168



25

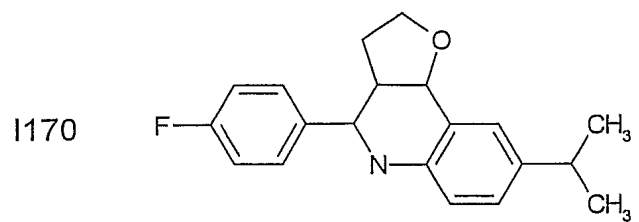
30

I169

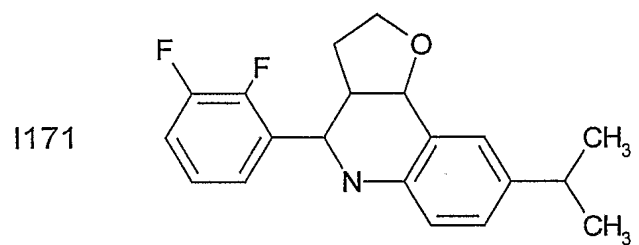


35

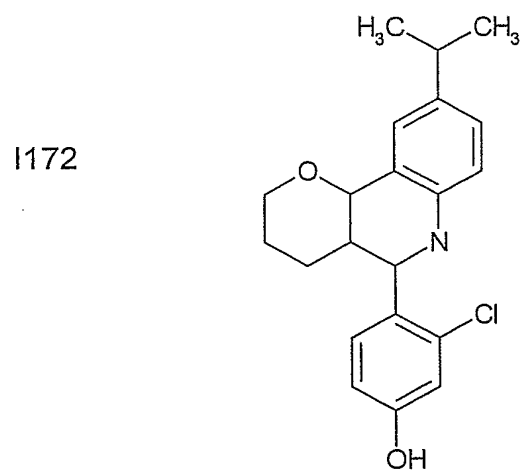
5



10

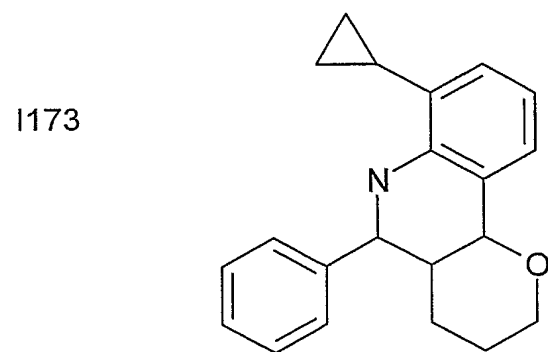


15



20

25

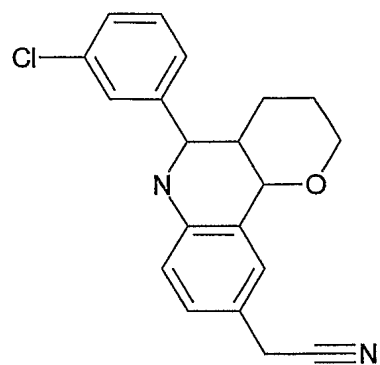


30

35

5

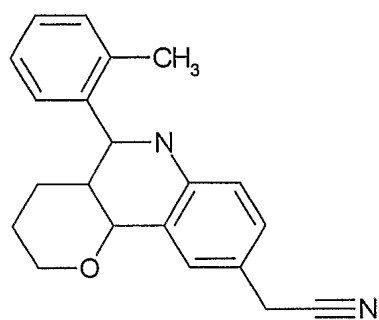
I174



10

15

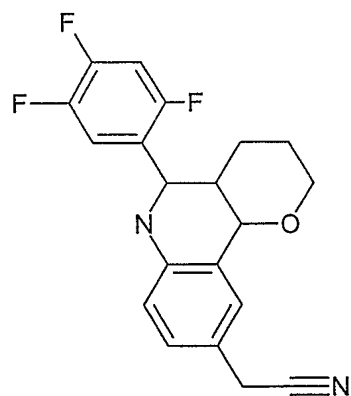
I175



20

25

I176

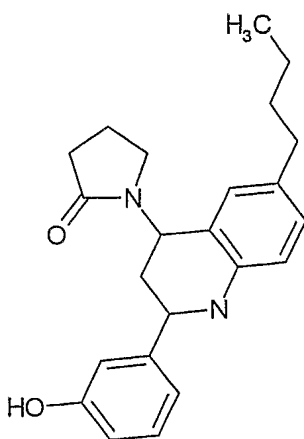


30

35

5

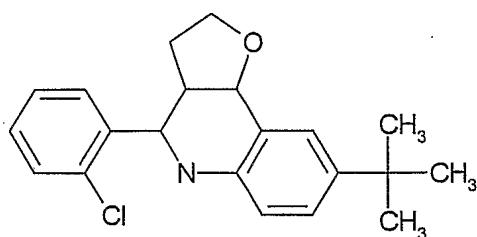
I177



10

15

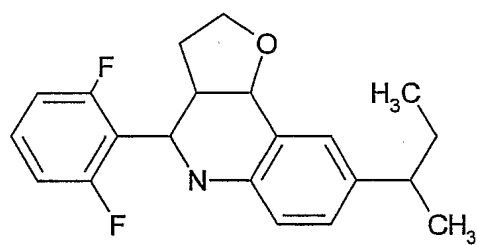
I178



20

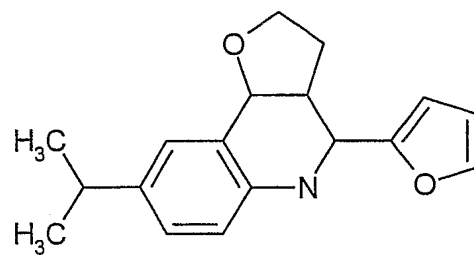
25

I179



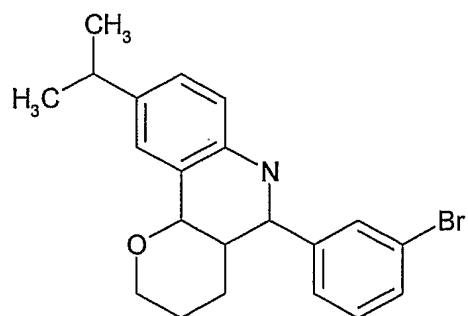
30

I180

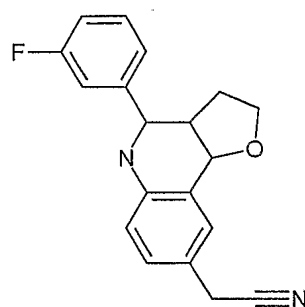


35

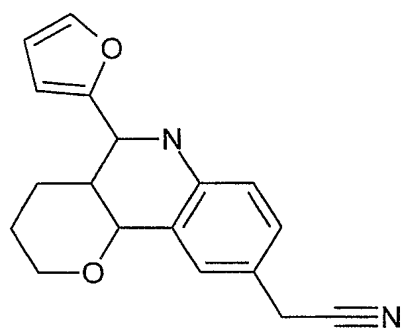
I181



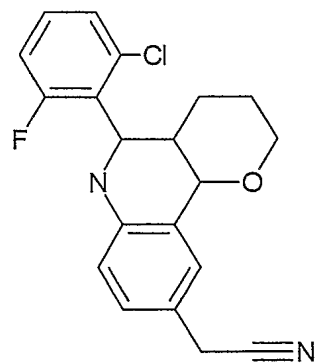
I182



I183

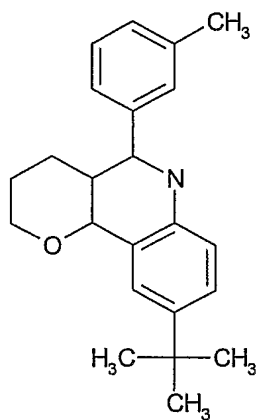


I184



5

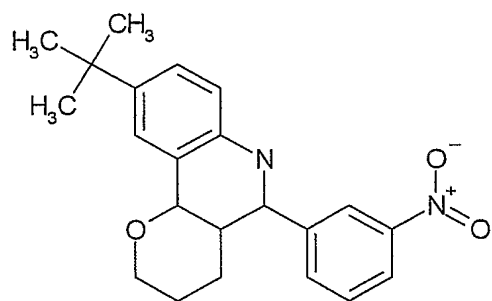
I185



10

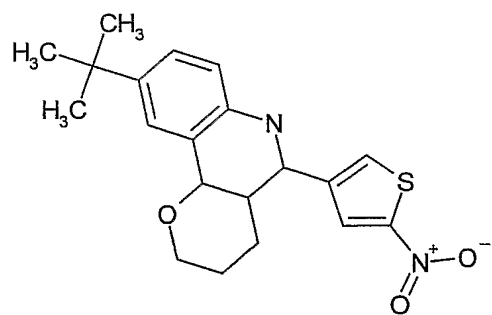
15

I186



20

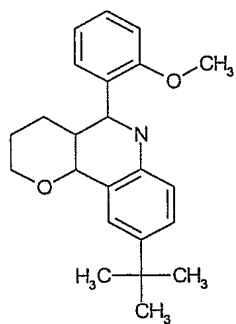
I187



25

30

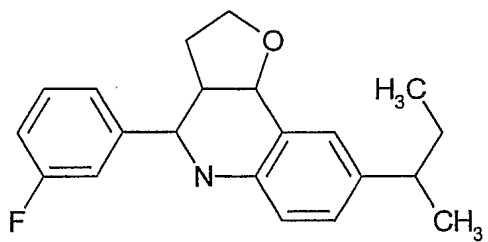
I188



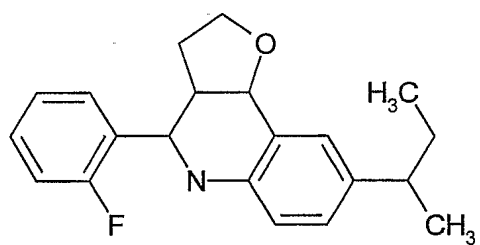
35

- 129 -

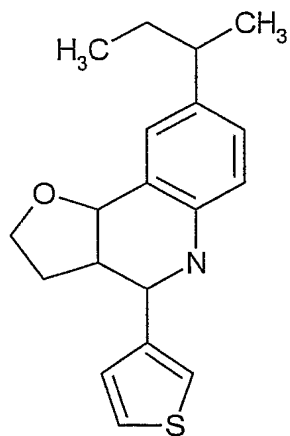
I189



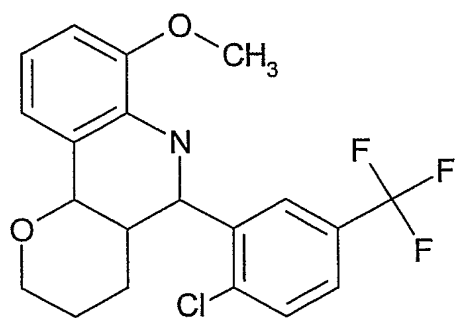
I190



I191



I192

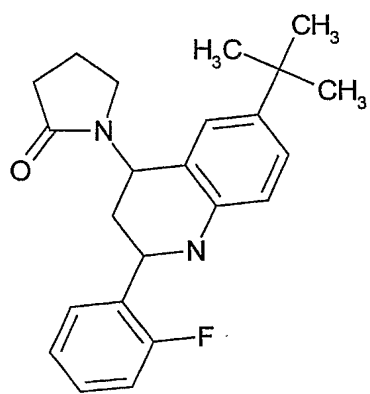
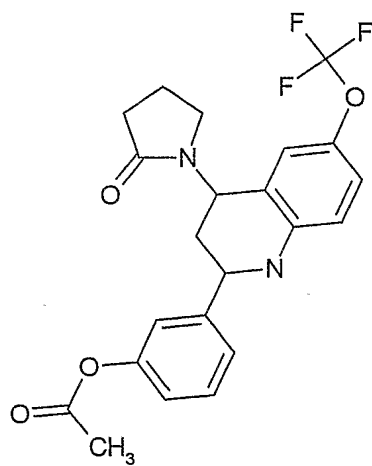
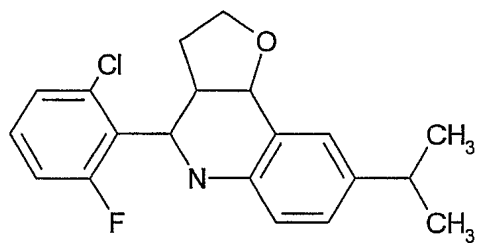


35

1194

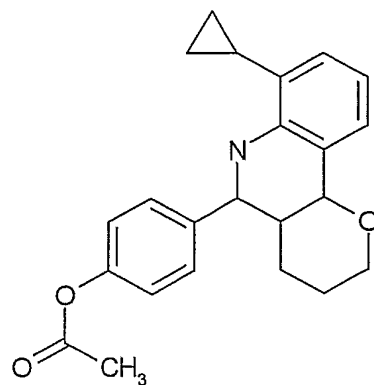
1195

1196



I197

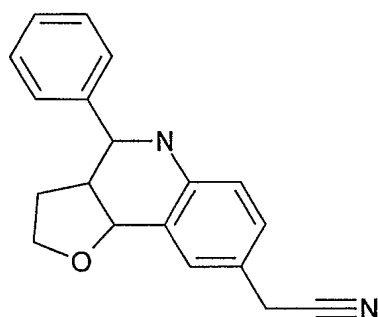
5



10

I198

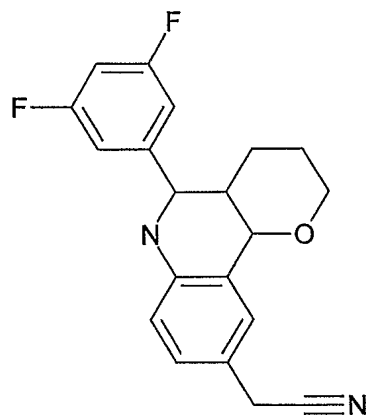
15



20

I199

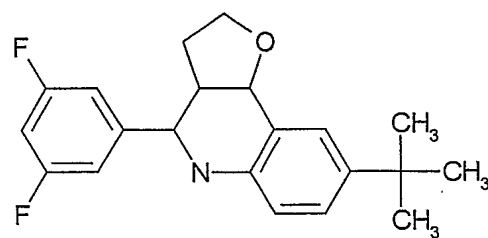
25



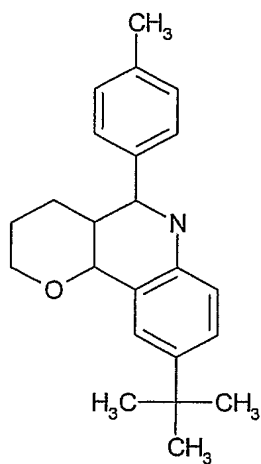
30

I200

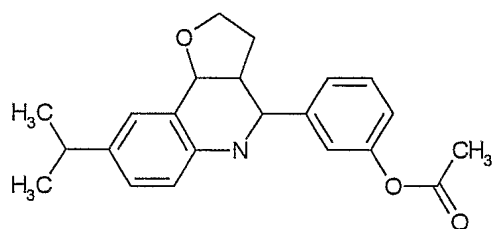
35



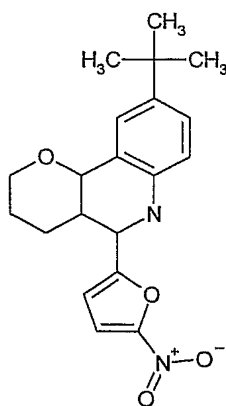
I201



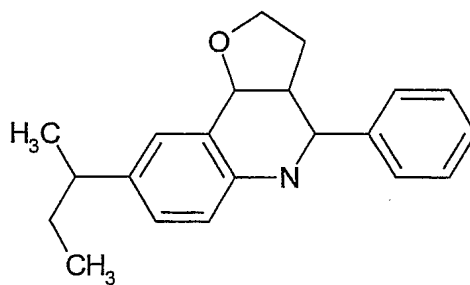
I202



I203

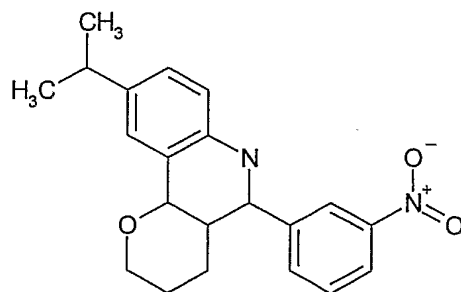


I204



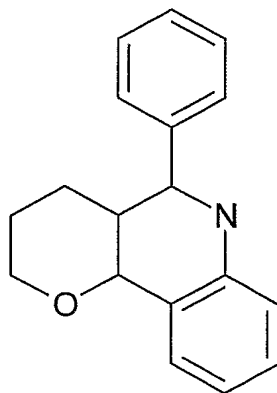
5

I205



10

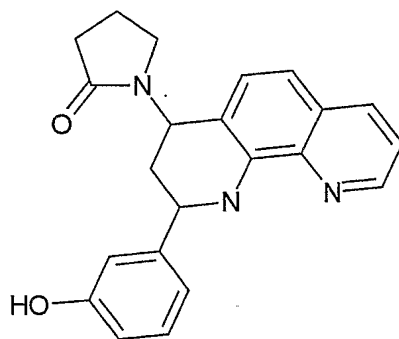
I206



15

20

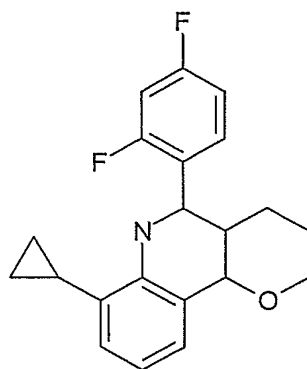
I207



25

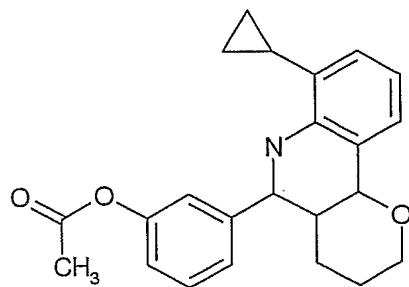
30

I208

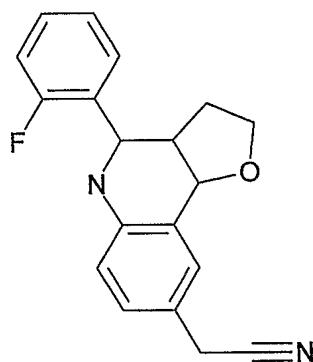


35

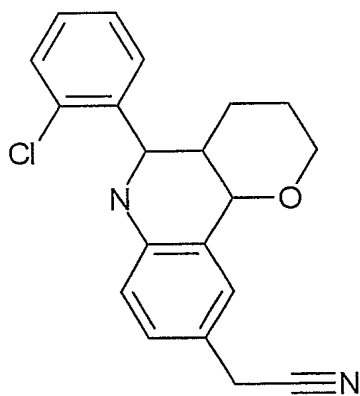
I209



I210



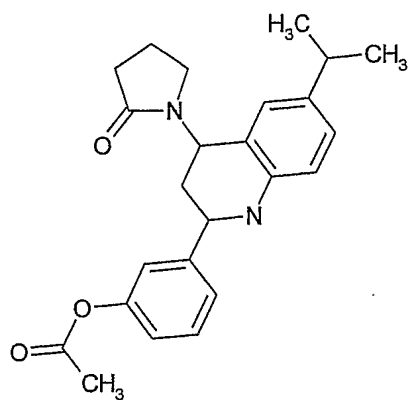
I211



- 135 -

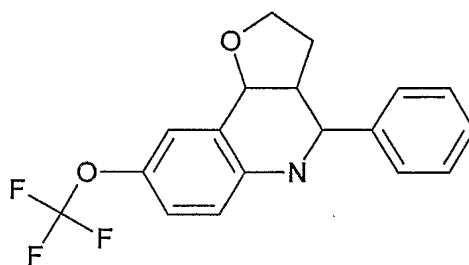
5

I212



10

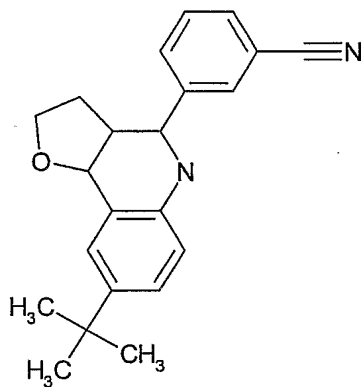
I213



15

20

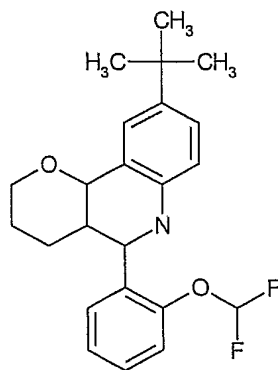
I214



25

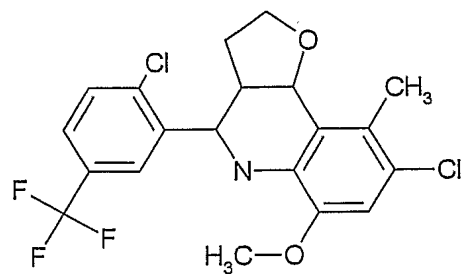
30

I215

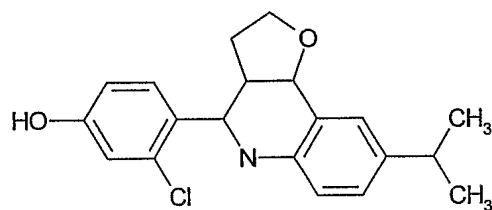


35

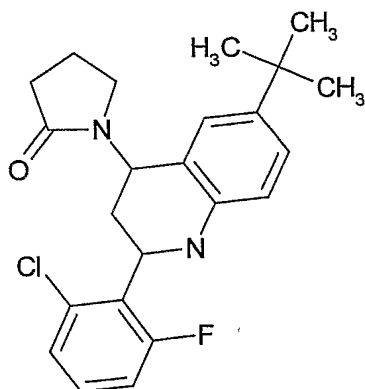
I216



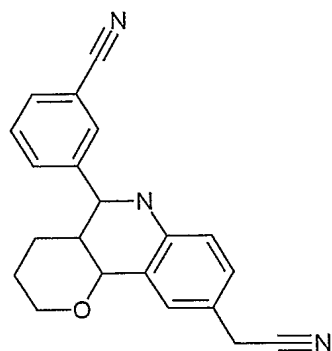
I217



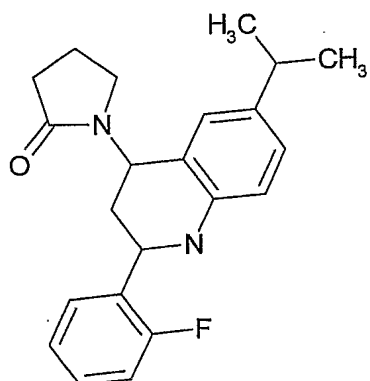
I218



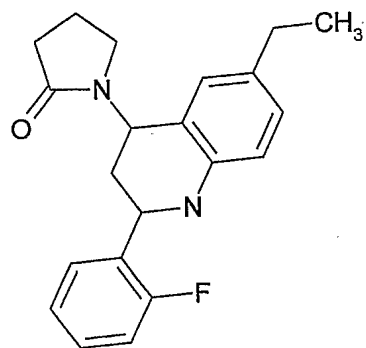
I219



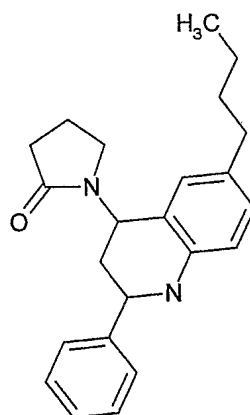
I220



I221



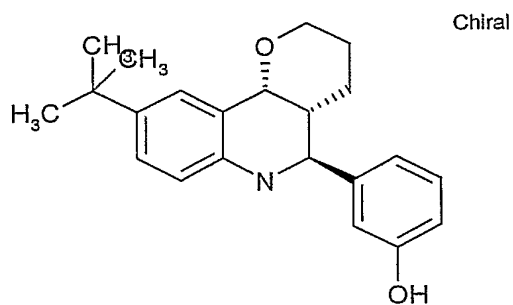
I222



- 138 -

5

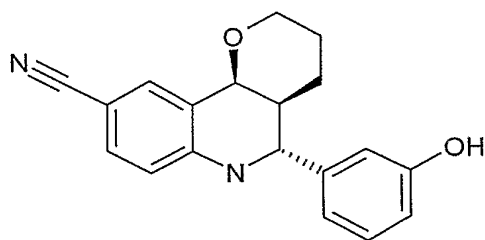
I223



10

15

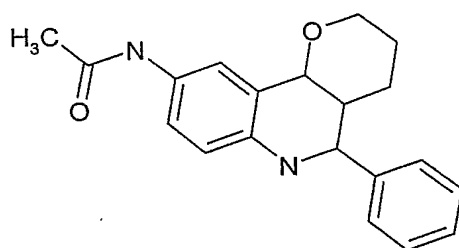
I224



20

25

I225

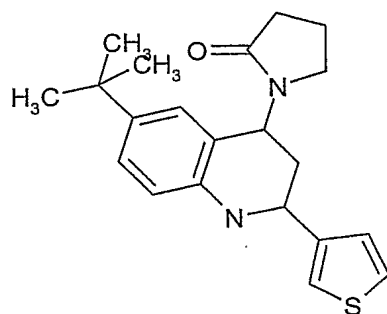


30

35

5

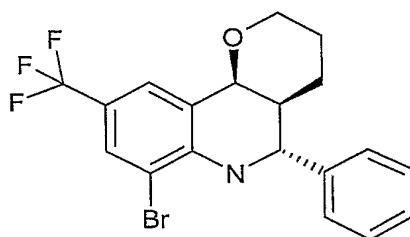
I226



10

15

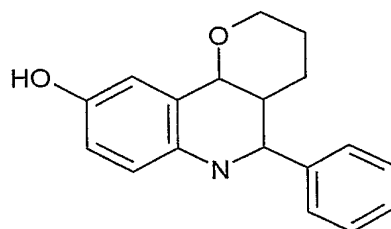
I227



20

25

I228

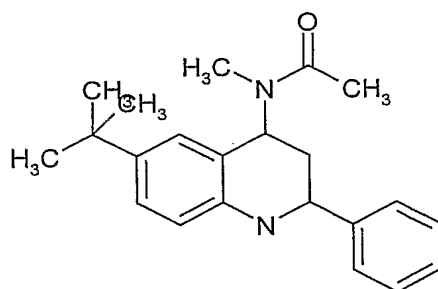


30

35

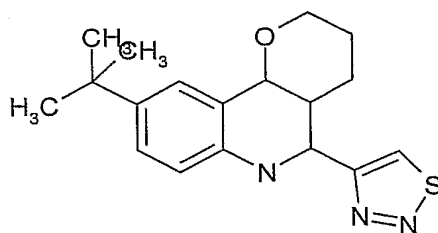
5

I229



10

I230

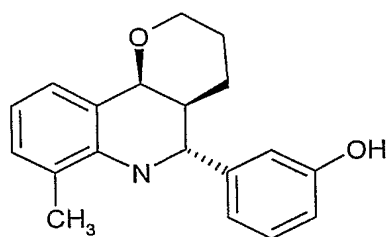


15

20

25

I231

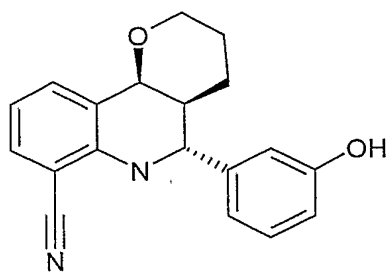


30

35

5

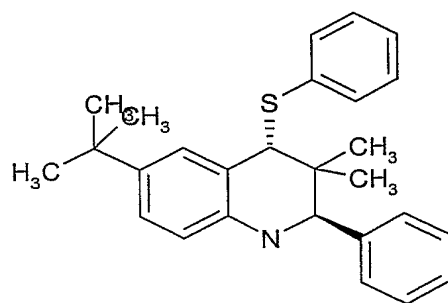
I232



10

15

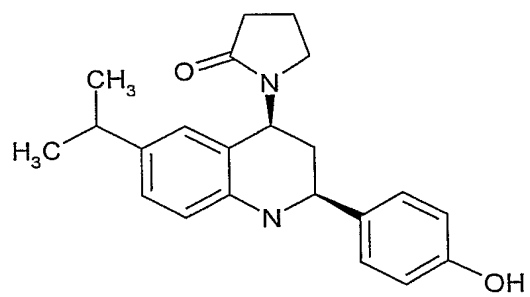
I233



20

25

I234

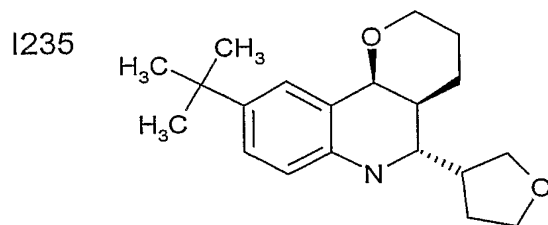


30

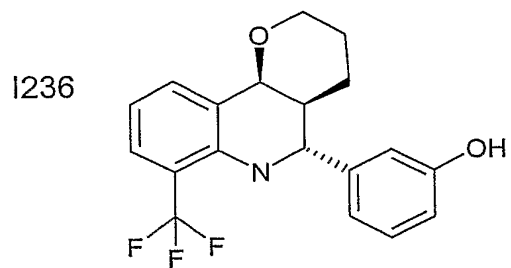
35

5

10

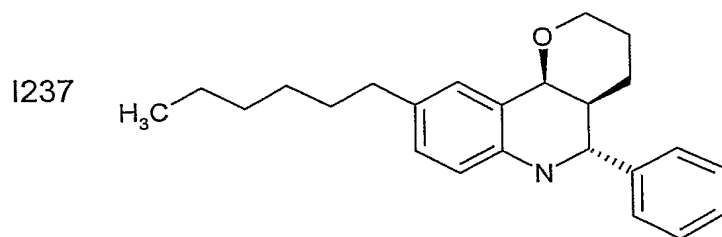


15



20

25

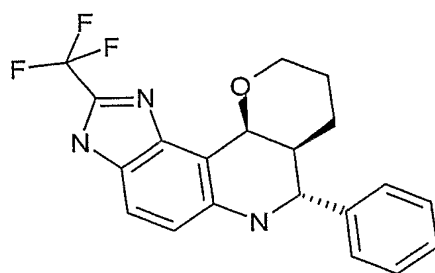


30

35

5

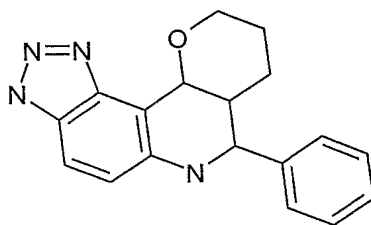
I238



10

15

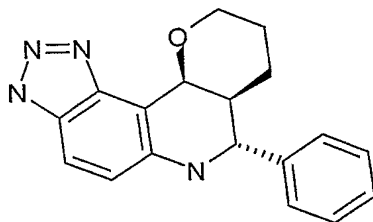
I239



20

25

I240

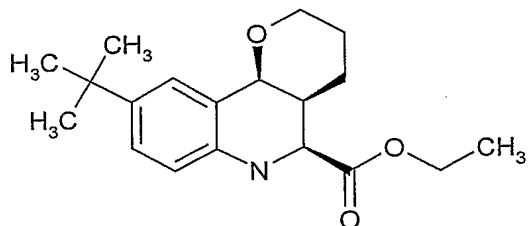


30

35

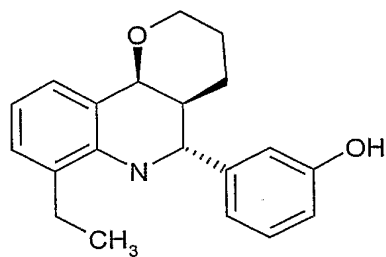
5

I241



10

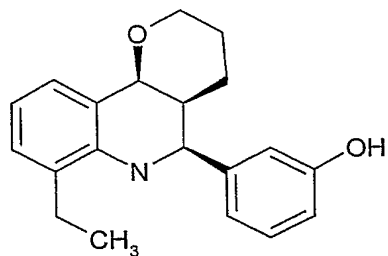
I242



15

20

I243



25

30

35

5

10

15

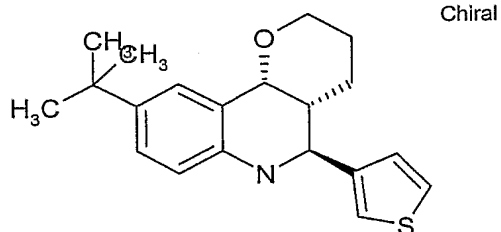
20

25

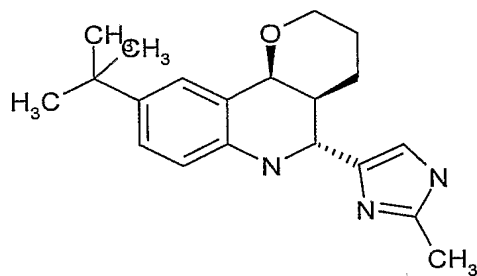
30

35

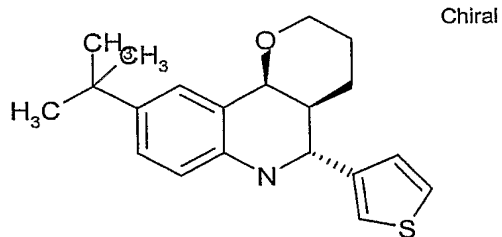
I244



I245

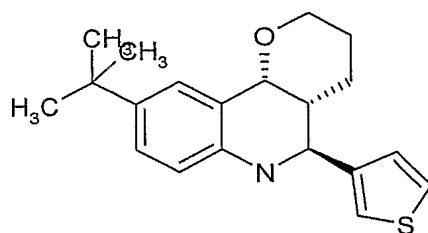


I246



5

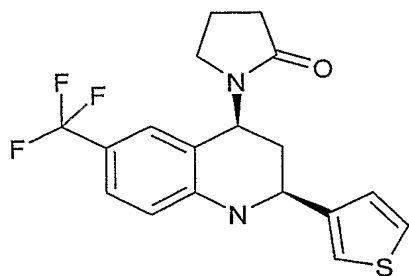
I247



Chiral

10

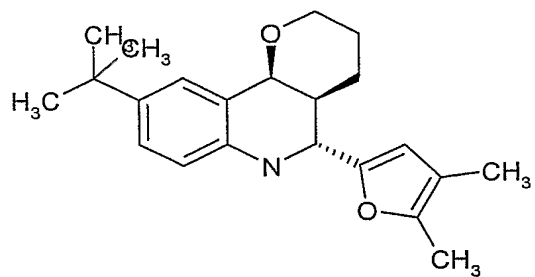
I248



15

20

I249



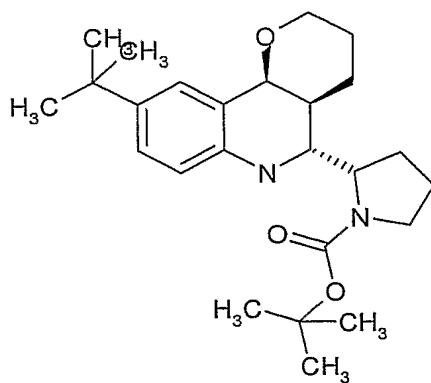
25

30

35

5

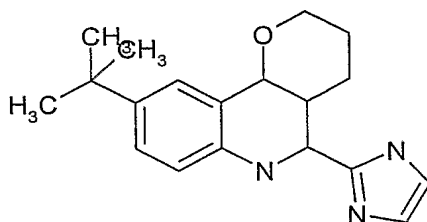
I250



10

15

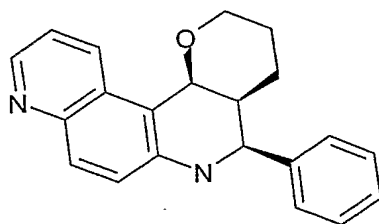
I251



20

25

I252

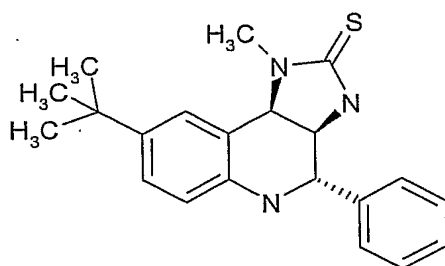


30

35

5

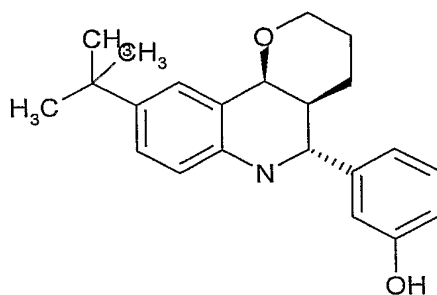
I253



10

Chiral

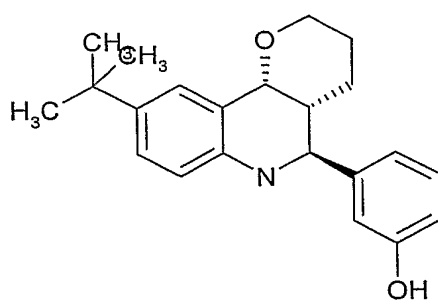
I254



15

20

I255



Chiral

25

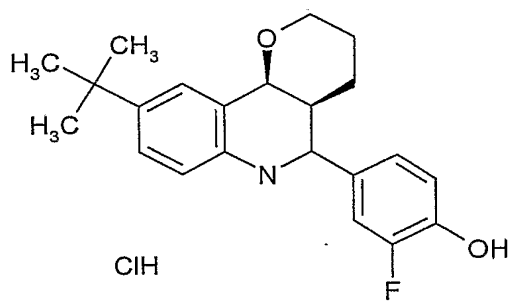
30

35

5

10

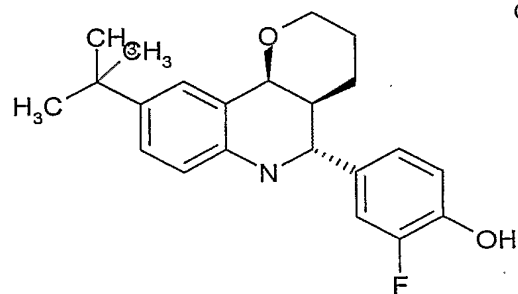
I256



15

Chiral

I257

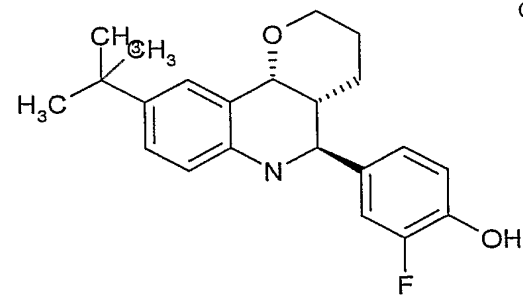


20

25

Chiral

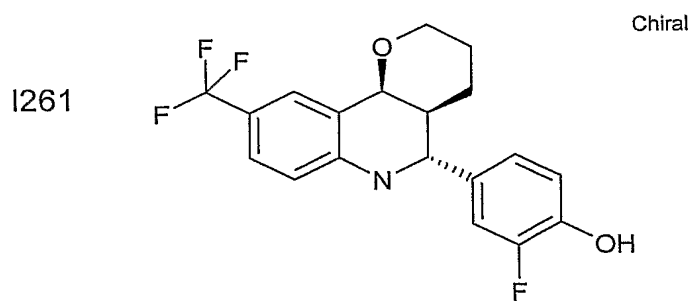
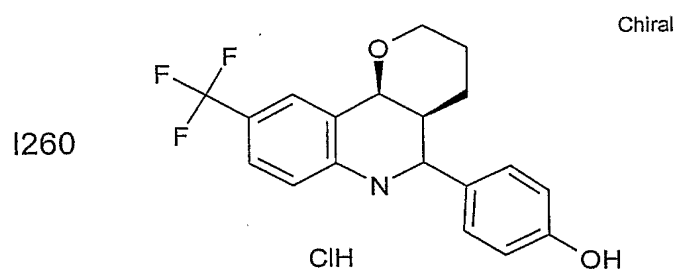
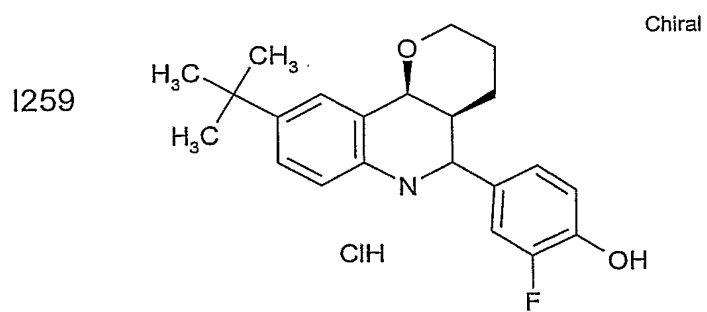
I258



30

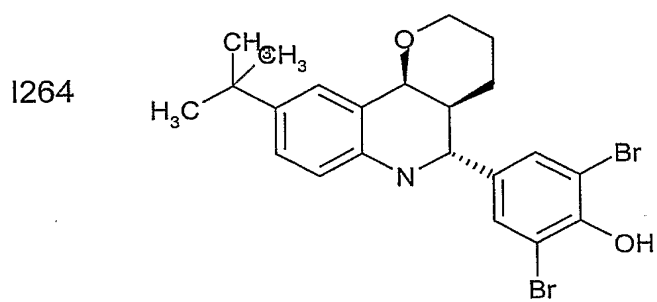
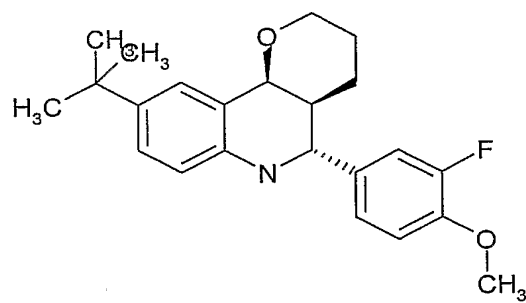
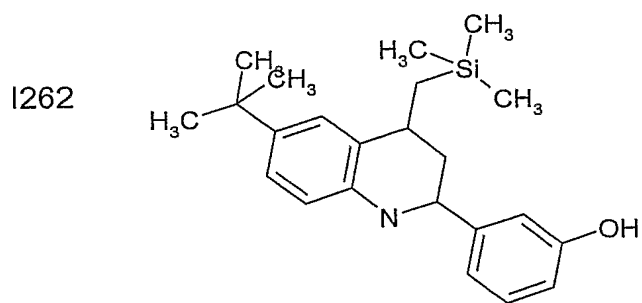
35

- 150 -



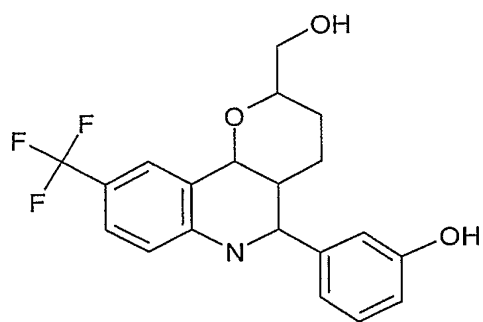
35

- 151 -



5

I265

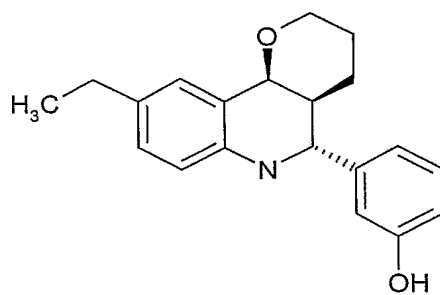


10

15

ClH

I266

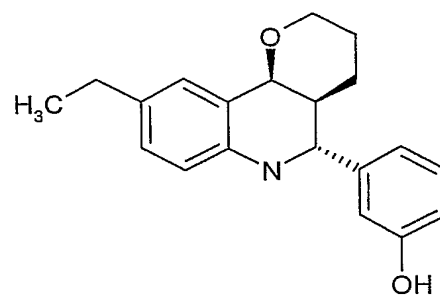


20

25

Chiral

I267



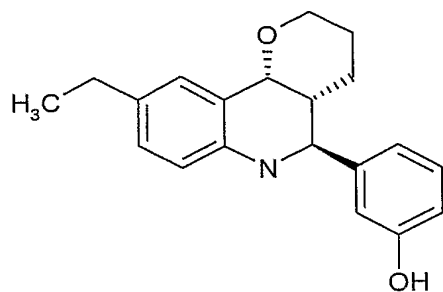
30

35

5

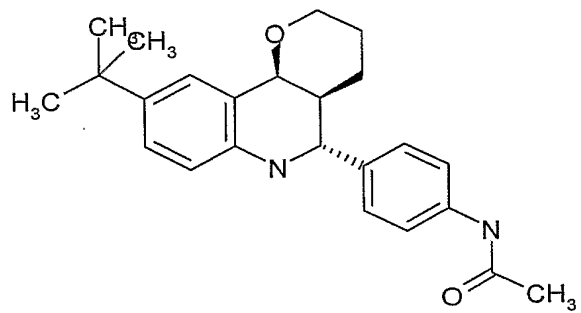
I268

Chiral



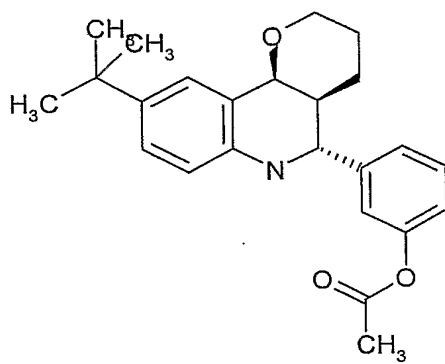
10

I269



20

I270



30

35

Beispiel A: Assay I

Die Bestimmung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen kann z. B. über die Eg5-ATPase Aktivität, die über eine enzymatische Regeneration des Produkts ADP zur ATP mittels Pyruvatkinase (PK) und anschließender Kopplung an eine NADH-abhängige Laktat-Dehydrogenase (LDH) Reaktion gemessen wird, erfolgen. Durch die Kopplung an die NADH-abhängige LDH kann die Reaktion über die Änderung der Extinktion bei 340 nm verfolgt werden. Die Regeneration des ATP gewährleistet gleichzeitig, dass die Substratkonzentration konstant bleibt. Die Extinktionsänderung pro Zeiteinheit werden graphisch analysiert und eine lineare Regression im visuell linearen Bereich der Reaktion durchgeführt.

Beispiel B: Assay II

Die Kombination aus dem Antiprotozoikum Pentamidin und den Inhibitoren der Kinesin-ATPase Eg5/KSP führt zu verstärkter hemmender Wirkungen bei Zellproliferationstests mit der Kolon-Karzinom-Zelllinie HCT116. Eg5-Inhibitoren stören die ATPase-Aktivität und hemmen den Verlauf des Zellzyklus aufgrund eines Fehlers bei der Trennung der Spindelpole.

Die Bestimmung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I in Kombination mit Verbindungen der Formel VI und/oder Arzneimitteln der Tabelle I kann in Kombinations-Assays wie folgt gezeigt werden:

10^3 bis 10^4 Zellen einer definierten Zell-Linie (HCT116, Colo 205, MDA-MB 231, etc.) werden pro Vertiefung in einer 96-well Mikrotiterplatte ausgesät und über Nacht unter Standardbedingungen kultiviert. Für die Substanzen

der zu testenden Kombination wurden 10-50 mM Stocklösungen in DMSO vorbereitet. Verdünnungsreihen (i.d.R. 3-fach Verdünnungsschritte) der einzelnen Substanzen wurden in Form einer Pipettierschemas (s. Schema unten), unter Konstanthaltung einer DMSO Endkonzentration von 0,5 % (v/v) miteinander kombiniert. Die Zellen wurden am nächsten Morgen mit den Substanzgemischen versetzt und für weitere 48 Stunden unter Kulturbedingungen inkubiert. Am Ende der Kultivierung erfolgte eine Kristallviolett-Färbung der Zellen. Nach Extraktion des Kristallviolett aus den fixierten Zellen wurde die Absorption bei 550 nm spektralphotometrisch gemessen. Sie kann als quantitatives Maß für die vorhandenen adhären-ten Zellen herangezogen werden.

Schema

Verbindungen der Formel I

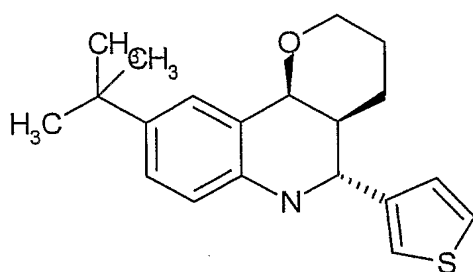
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		81 y	27 y	9 y	3 y	y	0					
B	81 x								leer	leer	leer	
C	27 x								0.5% DMS O	0.5% DMS O	0.5% DMS O	
D	9 x											
E	3 x											
F	x											
G	0											
H												

Verbindungen der Formel VI

5

Die nachfolgenden Ergebnisse geben beispielhaft Hinweise zur Hemmung des Zellzyklus durch die erfindungsgemässe Verbindung I12,

10



15

I12

Monasterol und Pentamidin in Einzelexperimenten:

20

- HCT116-Zellen wurden 24 Std. mit den gegebenen Konzentrationen der Verbindungen behandelt, für die Propidiumiodid-Analyse mit einem BD-FACS-Scan verarbeitet, um den DNA-Gehalt der behandelten Zellpopulationen zu bestimmen. Der Prozentsatz an Zellen in der G0/G1-Phase (unreplizierte DNA), S-Phase (DNA-Replikationsphase) und G2/M-Phase (duplizierte DNA vor der Mitose) ist gezeigt. 10000 Ereignisse wurden für jede Konzentration gezählt. Auffallende Änderungen der G2/M-Anreicherung wurden hervorgehoben.

25

30

I12 (erfindungsgemäßer Eg5-Inhibitor):

µM	G1	S	G2/M
0	36	43	21
0.0032	36	44	21
0.016	36	43	21

35

- 157 -

0.08	35	42	23
0.4	7	7	86
2	0	15	85

5 Monastrol (Eg5-Inhibitor aus dem Stand der Technik)

µM	G1	S	G2/M
0	41	38	21
10 0.08	35	39	25
0.4	34	38	28
2	33	42	25
10	34	39	27
15 50	14	33	52

Pentamidin-Isothionat

µM	G1	S	G2/M
20 0	36	42	22
0.016	36	42	22
0.08	35	44	21
0.4	33	45	22
25 2	32	44	24
10	32	32	32

30 Die nachfolgenden Ergebnisse geben beispielhaft Hinweise zur Hemmung des Zellzyklus durch die erfindungsgemässe Verbindung I12 oder Monasterol und Pentamidin in Kombinationsexperimenten:

Kombinationstherapie: I12 plus Pentamidin

35

HCT116-Zellen wurden in Platten mit 96 Vertiefungen bei einer Dichte von 2500 oder 5000 Zellen/Vertiefung über Nacht bei 37°C inkubiert. Am folgenden Tag wurde eine Konzentrationsmatrix von Pentamidin und den angegebenen Verbindungen zugegeben, und die Zellen wurden weitere 48 Std. inkubiert. Die Zellen wurden dann mit Kristallviolett gefärbt, und die Absorption wurde nach der Farbstoffextraktion gemessen. Der Absorptionswert spiegelt die Anzahl der Zellen in der Vertiefung wider.

Pipettierschema:

		< ---Pentamidin---						
		[μM]	32	16	8	4	2	0
I12	0.4							
	0.2							
	0.1							
	0.05							
	0.02							
	5							
	0							

Ergebnisse:

Obere Matrix: OD550 nm Hintergrund korrigiert

Mittlere Matrix: % der Kontrolle (der 100%-Wert steht für mit Vehikel behandelte Zellen minus Hintergrund-Signal)

Unteres Feld: -fache Hemmwerte (d.h. der 100%/x%-Wert steht für eine -fache Hemmung der Proliferation).

Tabelle 2

Pentamidin [µM]	32	16	8	4	2	0
0.4	0.1	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4
0.2	0.2	0.4	0.7	1.1	1.0	1.1
0.1	0.2	0.4	0.7	1.0	1.1	1.1
0.05	0.2	0.4	0.7	1.1	1.1	1.2
0.025	0.2	0.4	0.7	1.1	1.1	1.1
0	0.2	0.4	0.6	1.0	1.0	1.1
I12 [µM]						
Pentamidin [µM]	32	16	8	4	2	0
0.4	9	14	21	25	32	31
0.2	20	33	55	88	82	90
0.1	17	34	61	86	93	90
0.05	16	31	60	90	93	98
0.025	17	31	58	92	91	91
0	20	30	50	85	86	90
I12 [µM]						
Pentamidin [µM]	32	16	8	4	2	0
0.4	11	7	5	4	3	3
0.2	5	3	2	1	1	1
0.1	6	3	2	1	1	1
0.05	6	3	2	1	1	1
0.025	6	3	2	1	1	1
0	5	3	2	1	1	1
I12 [µM]						

Graphische Darstellung der Daten:

Die Daten wurden in FIG 1 als Konzentrationskurven dargestellt (jede Linie veranschaulicht eine Kurve bei einer gegebenen Pentamidin-Konzentration)

Kombinationstherapie: Monastrol plus Pentamidin

Pipettierschema:

		< ---Pentamidin---						
		[μM]	32	16	8	4	2	0
-Monastrol->	50							
	25							
	12.5							
	6.25							
	0							

Ergebnisse:

Obere Matrix: OD550 nm Hintergrund korrigiert

Mittlere Matrix: % der Kontrolle (der 100%-Wert steht für mit Vehikel behandelte Zellen minus Hintergrund-Signal)

Unteres Feld: -fache Hemmwerte (d.h. der 100%/x%-Wert steht für eine -fache Hemmung der Proliferation).

Tabelle 3

Pentamidin [µM]	16	8	4	2	0
50	0.02	0.12	0.19	0.23	0.14
25	0.07	0.15	0.24	0.34	0.43
12.5	0.07	0.18	0.57	0.73	0.51
6.125	0.11	0.34	0.57	1.08	0.68
0	0.15	0.45	0.82	1.01	0.54
Monastrol					
Pentamidin [µM]	16	8	4	2	0
50	3	15	24	29	17
25	9	19	29	42	53
12.5	8	22	71	89	62
6.125	13	42	70	132	84
0	18	55	101	124	67
Monastrol					
Pentamidin [µM]	16	8	4	2	0
50	34	7	4	3	6
25	12	5	3	2	2
12.5	12	5	1	1	2
6.125	7	2	1	1	1
0	6	2	1	1	1
Monastrol					

Graphische Darstellung der Daten:

Die Daten wurden in FIG 2 als Konzentrationskurven dargestellt (jede Linie veranschaulicht eine Kurve bei einer gegebenen Pentamidin-Konzentration)

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel C: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salz-

säure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

5

Beispiel D: Suppositorien

10

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel E: Lösung

15

20

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel F: Salbe

25

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel G: Tabletten

30

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel H: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

5

Beispiel I: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

10

Beispiel J: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

15

20

25

30

35

Bildbeschreibungen

5

FIG 1

Graphische Darstellung der Daten aus Tabelle 2

10

Die Daten wurden als Konzentrationskurven der Substanz der Formel I12 dargestellt. Jede Linie veranschaulicht eine Kurve bei einer gegebenen Pentamidin-Konzentration.

FIG 2

15

Graphische Darstellung der Daten aus Tabelle 3

20

Die Daten wurden als Konzentrationskurven der Substanz Monastrol dargestellt. Jede Linie veranschaulicht eine Kurve bei einer gegebenen Pentamidin-Konzentration.

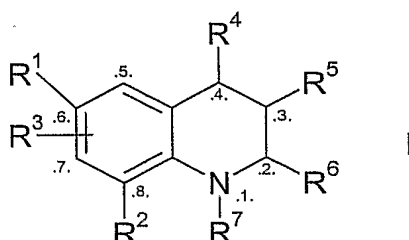
25

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R^1, R^2, R^3 unabhängig voneinander H, A, Aryl, Heteroaryl, Hal, $-(CY_2)_n-SA$, $-(CY_2)_n-SCF_3$, $-(CY_2)_n-SCN$, $-(CY_2)_n-CF_3$, $-(CY_2)_n-OCF_3$, Cycloalkyl, $-SCH_3$, $-SCN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OA$, $-(CY_2)_n-OH$, $-(CY_2)_n-CO_2R$, $-(CY_2)_n-CN$, $-(CY_2)_n-Hal$, $-(CY_2)_n-NR_2$, $(CY_2)_n-OA$, $(CY_2)_n-OCOA$, $-SCF_3$, $(CY_2)_n-CONR_2$, $-(CY_2)_n-NHCOA$, $-(CY_2)_n-NHSO_2A$

Y H, A, Hal

A Alkyl oder Cycloalkyl

Hal F, Cl, Br oder I

R H oder A, bei geminalen Resten R zusammen auch $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_4-$ oder $-(CH_2)_2-NR-(CH_2)_2$,

R^4, R^5 unabhängig voneinander H oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch OR, NO_2 , Hal, CF_3 , OCF_3 , CN, NR_2 oder SR, Aryl oder Heteroaryl substituiertes N-Pyrolidon, $-X-(CH_2)_2OR$, $-X-(CH_2)_2NR_2$ oder zusammen –

$X(\text{CR}_2)_2$ -, $-X-(\text{CR}_2)_3$ -, $-X-(\text{CHCH}_2\text{OR})(\text{CH}_2)_2$ -, $-X-(\text{CHCH}_2\text{NR}_2)(\text{CH}_2)_2$ -, $-X(\text{CH}_2)_2\text{NR}_2$ -, $-(\text{CR}_2)_3$ -, $-(\text{CR}_2)_4$ -,
 $-\text{CR}=\text{CR}-\text{CR}=\text{CR}-$

5

X

O, S oder NR

 R^6

unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Aryl oder Heteroaryl, das durch Hal, NO_2 , CN, A, OR, OCOR, NR_2 , CF_3 , OCF_3 , $\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ substituiert sein kann, Hal, NO_2 , CN, OR, A, $-(\text{CY}_2)_n\text{-OR}$, $-\text{OCOR}$, $-(\text{CY}_2)_n\text{-CO}_2\text{R}$, $-(\text{CY}_2)_n\text{-CN}$ oder $-(\text{CY}_2)_n\text{-NR}_2$ substituiertes Aryl oder Heteroaryl,

10

15

 R^7 $(\text{C}=\text{O})\text{-R}$, $(\text{C}=\text{O})\text{-NR}_2$, $(\text{C}=\text{O})\text{-OR}$, H oder A

und

20

n

0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7

bedeuten,

25

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Tautomere, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

 R^1

A, CF_3 , OCF_3 , SA, SCN, CH_2CN , $-\text{OCOA}$, Hal, SCF_3 , t-Butyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, Isopropyl, Ethyl oder Methyl

35

bedeutet.

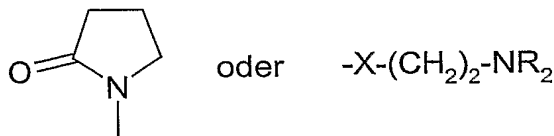
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
 R^2 F oder H bedeutet

bedeutet.

4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin
 R^3 F oder H

bedeutet.

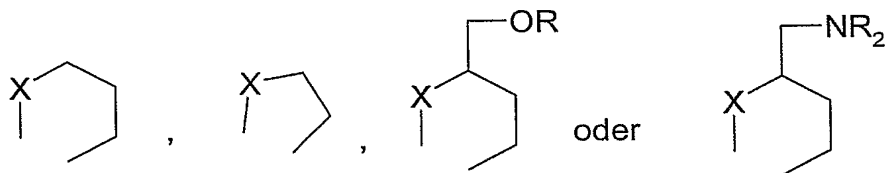
5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin
 R^4 bevorzugt eine der folgenden Gruppen bedeutet, sofern
 R^5 H bedeutet:



X und R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin
 R^5 H bedeutet.

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin
 R^5 zusammen mit R^4 eine der folgenden Bedeutungen
 annimmt:



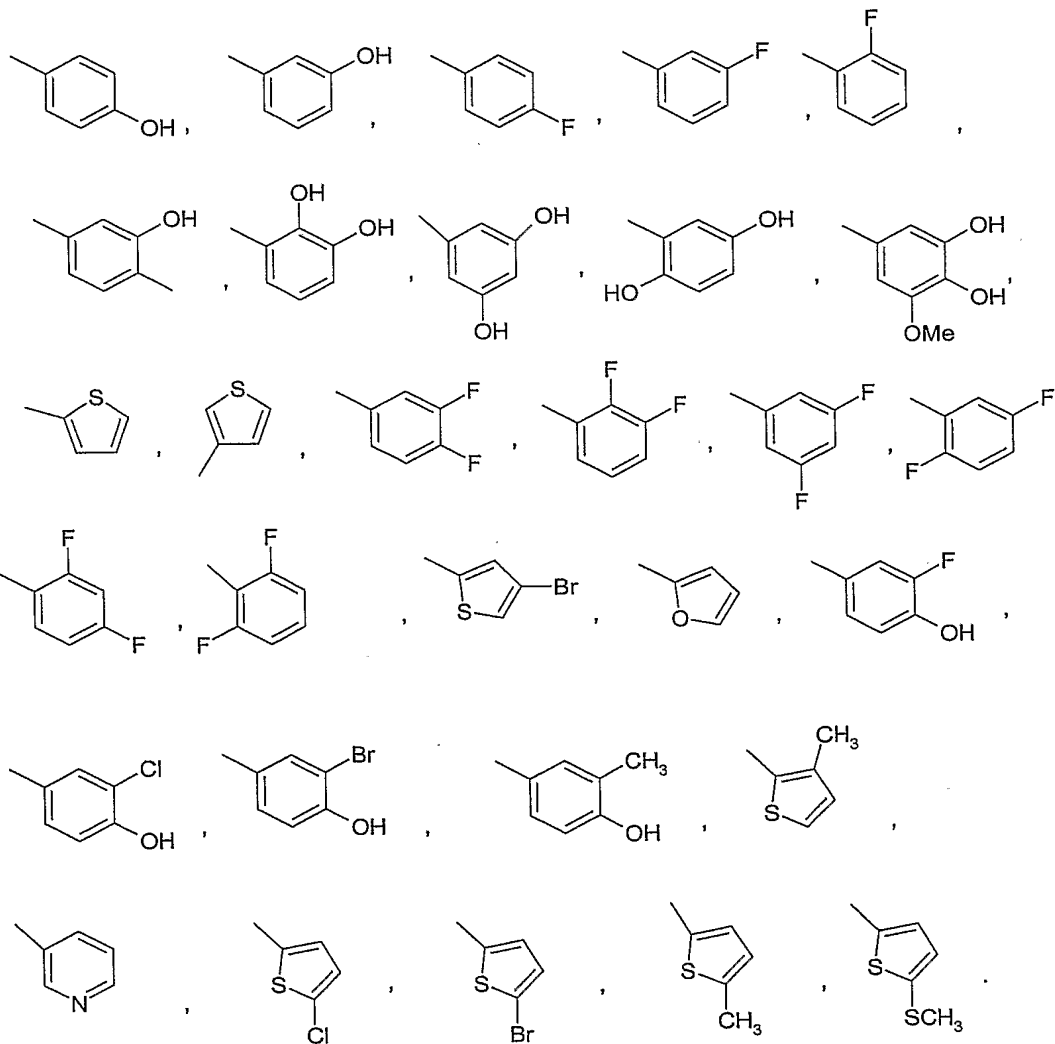
worin

X und R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin R^6 unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Hal, CN, NO₂, OH, CF₃, OCH(CF₃)₂, OCOCH₃ oder A substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl oder Thienyl

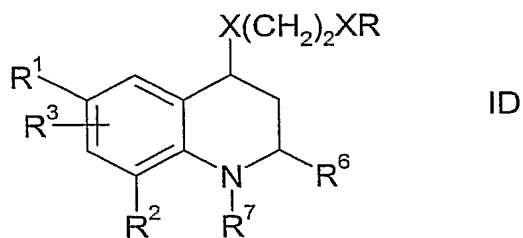
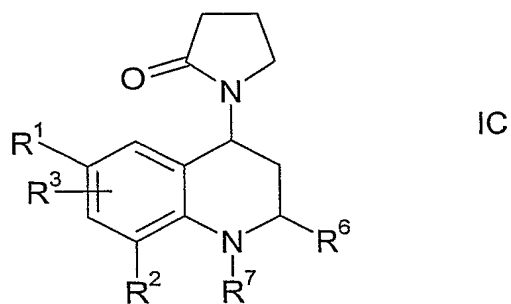
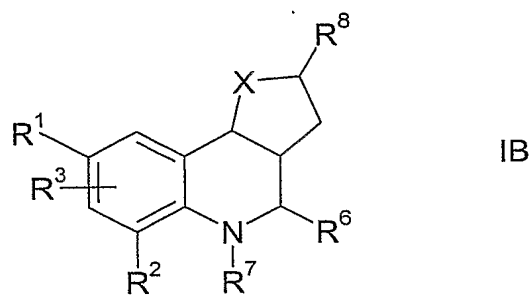
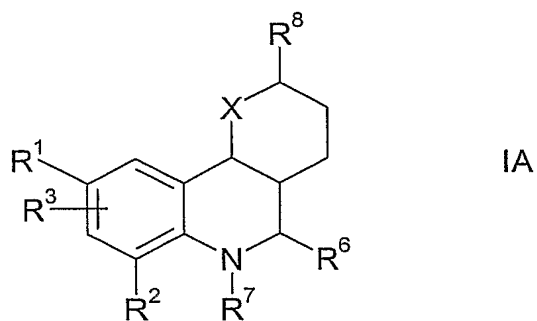
bedeutet.

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin R^6 eine der folgenden Gruppen bedeutet:



10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin R^7 H bedeutet.

11. Verbindungen der Teilformeln IA bis ID:



30

35

worin R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen

und

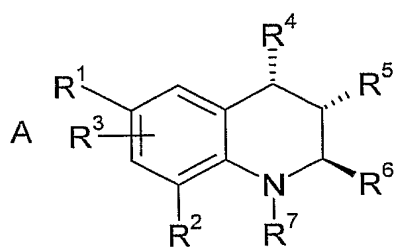
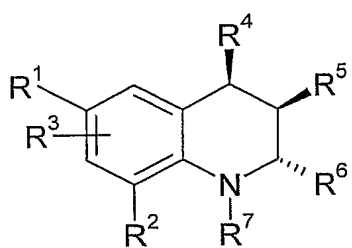
R^8 H, CH_2OR oder CH_2NR_2

5

bedeutet.

12. Verbindungen der Teilformeln A und B:

10



B

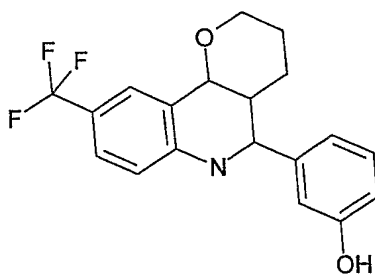
15

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Racemat oder andere Gemische der Enantiomeren.

20

13. Verbindungen der Teilformeln I1 bis I45a:

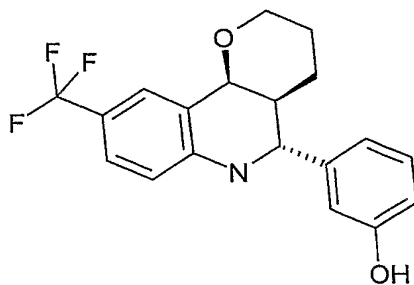
I1



25

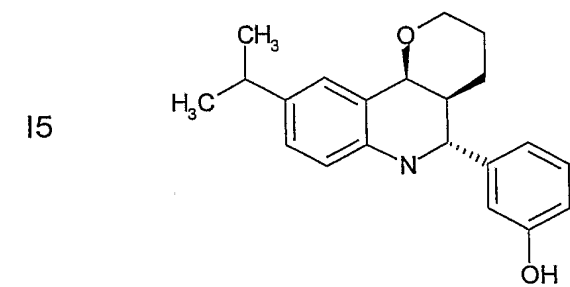
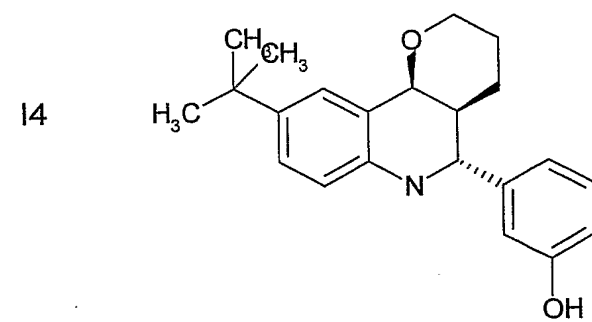
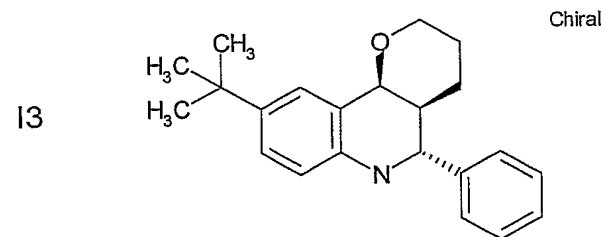
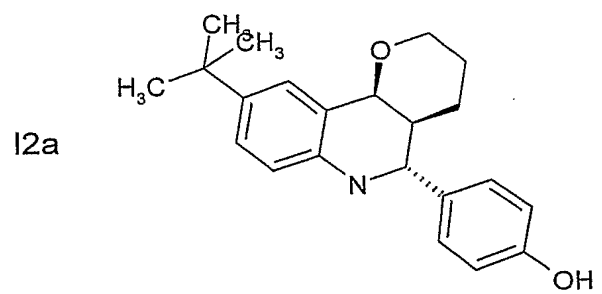
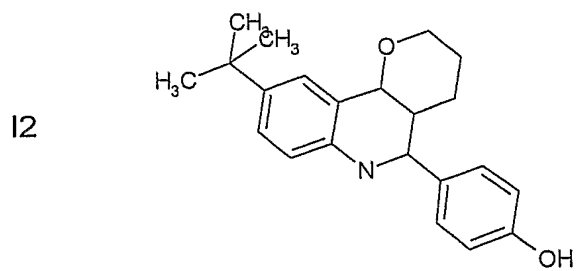
30

I1a

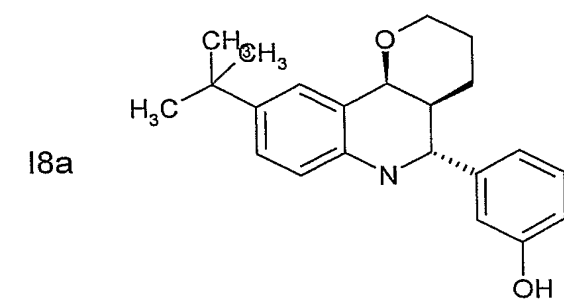
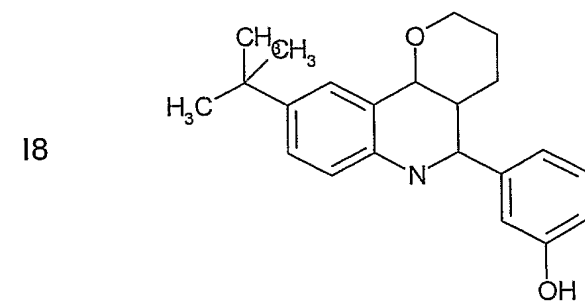
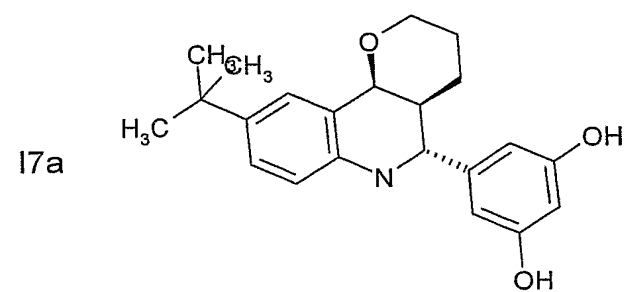
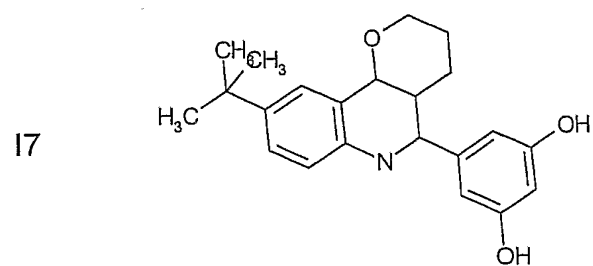
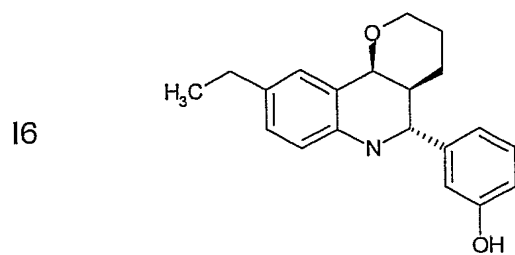


35

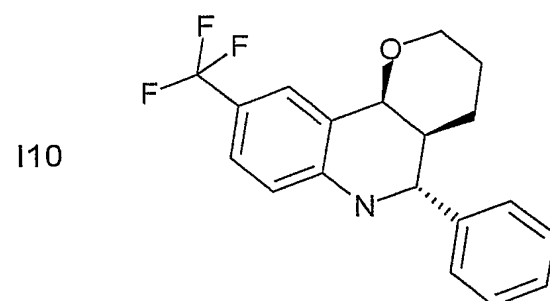
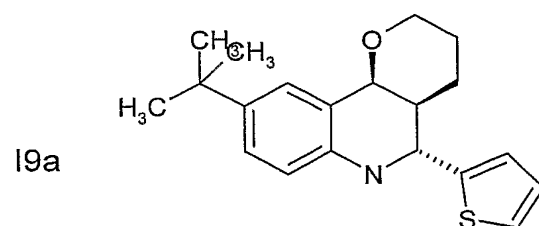
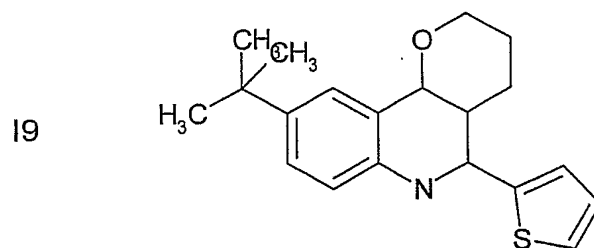
- 171 -



- 172 -

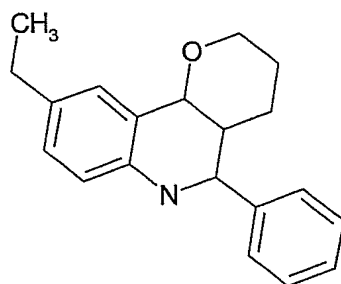


- 173 -



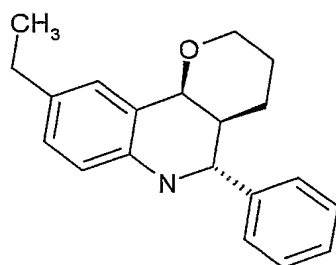
5

I11



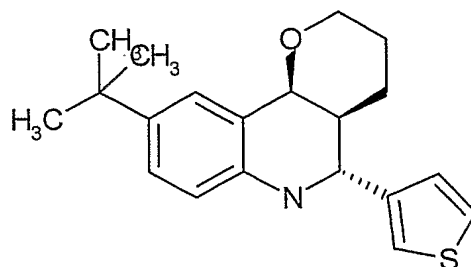
10

I11a



15

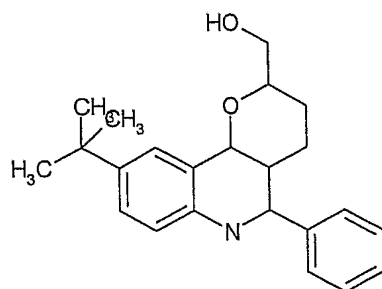
I12



20

25

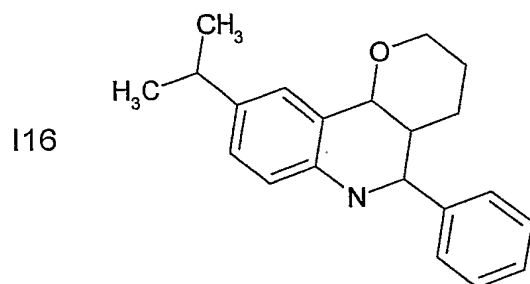
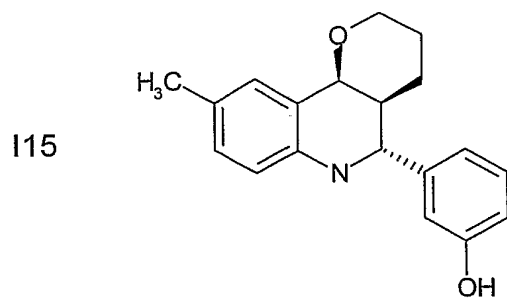
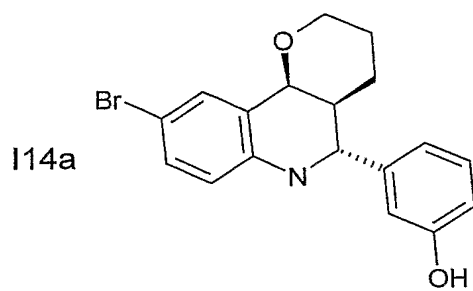
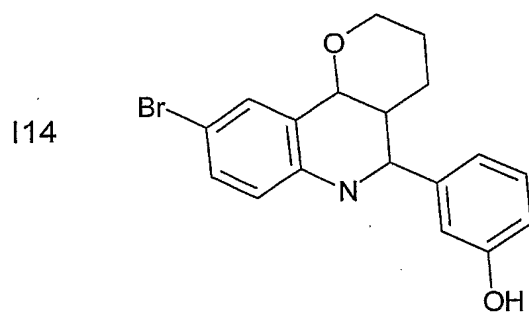
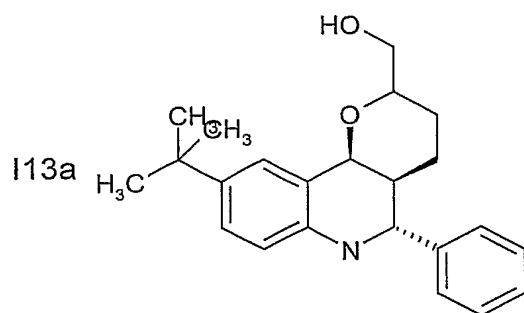
I13



30

35

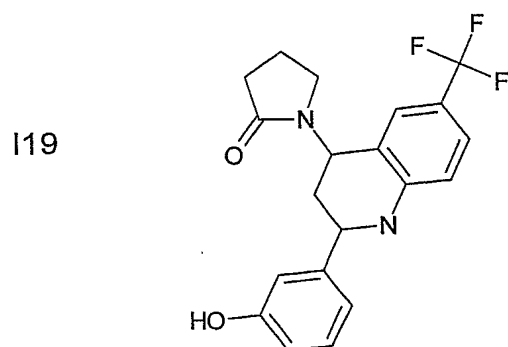
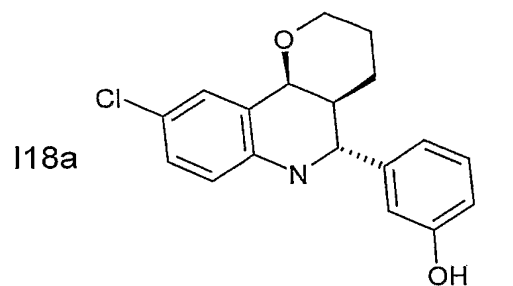
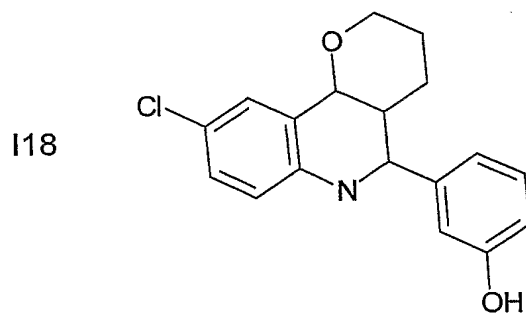
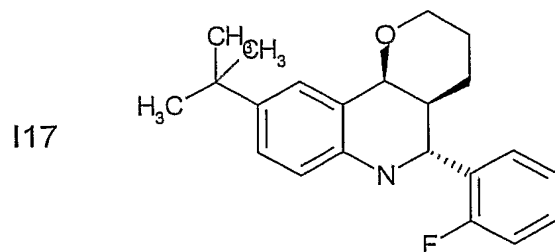
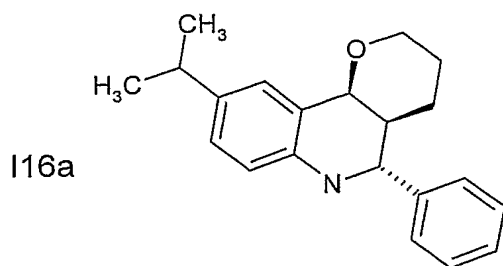
- 175 -



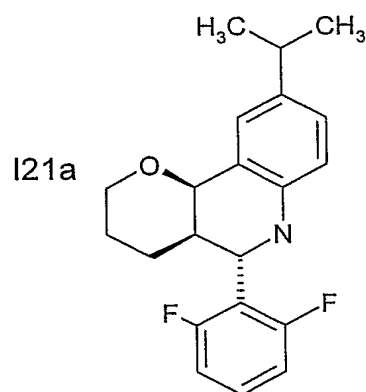
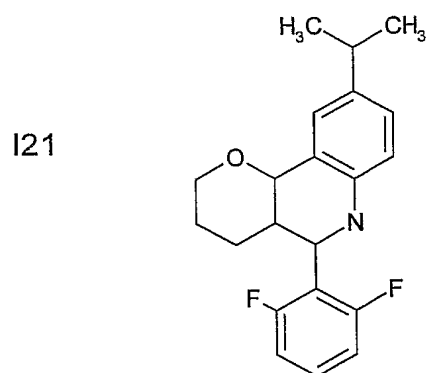
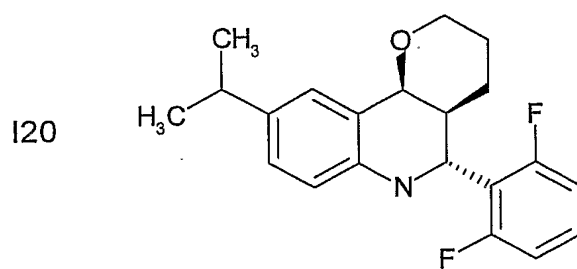
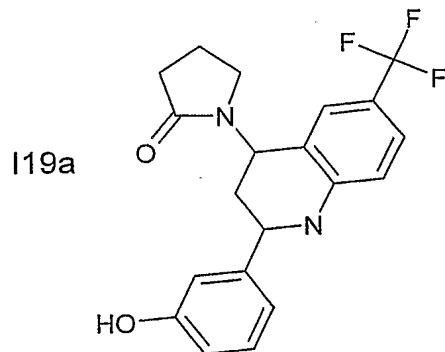
30

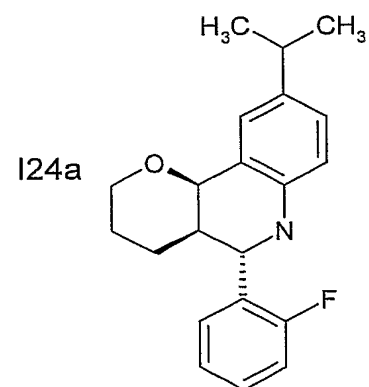
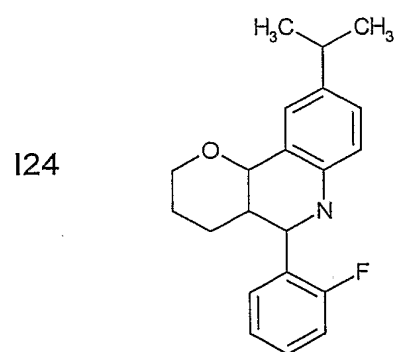
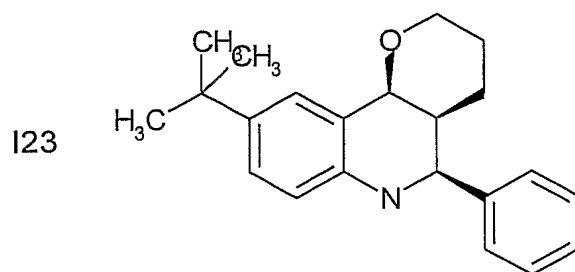
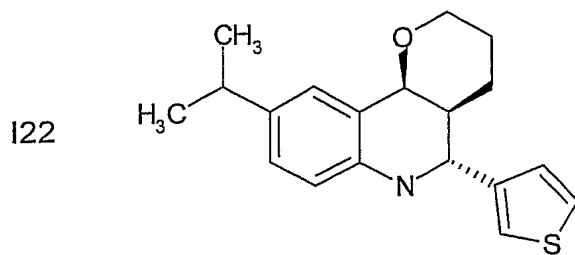
35

- 176 -



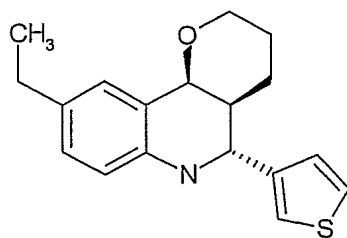
35





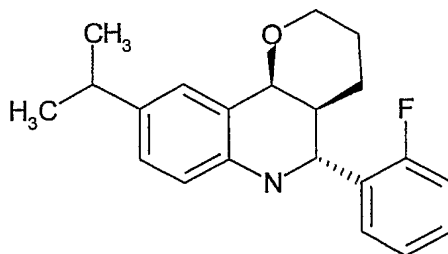
5

I25



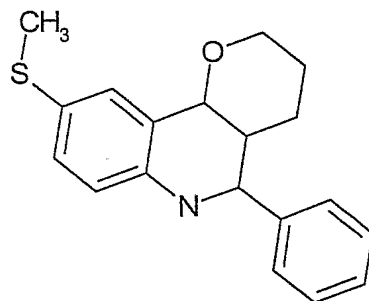
10

I26



15

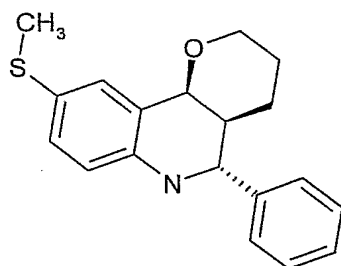
I27



20

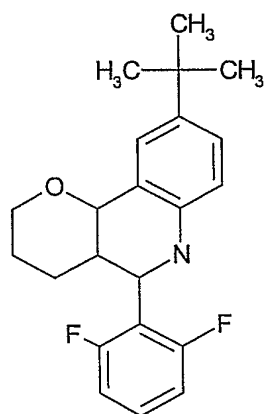
25

I27a

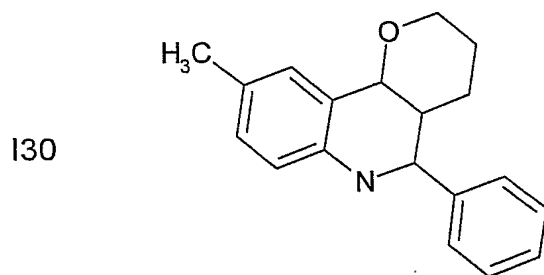
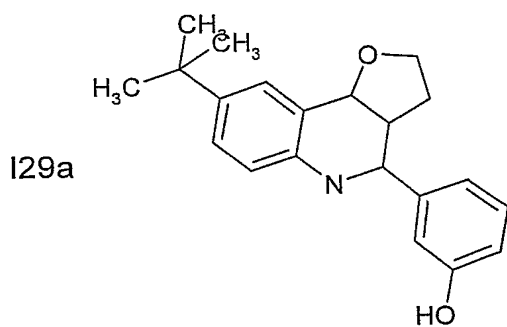
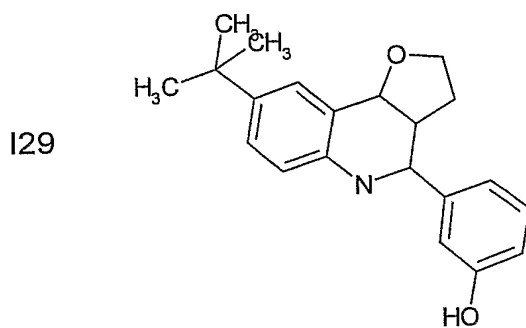
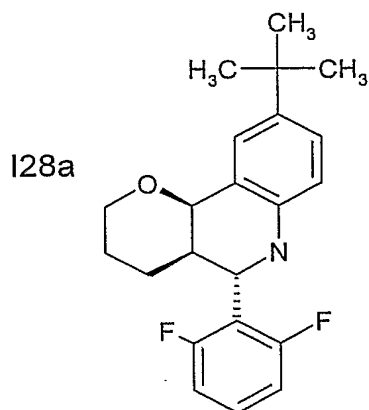


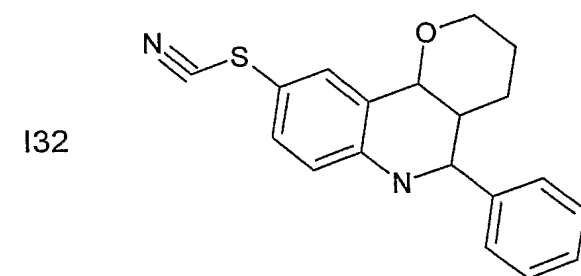
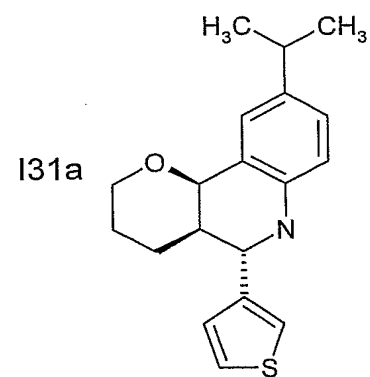
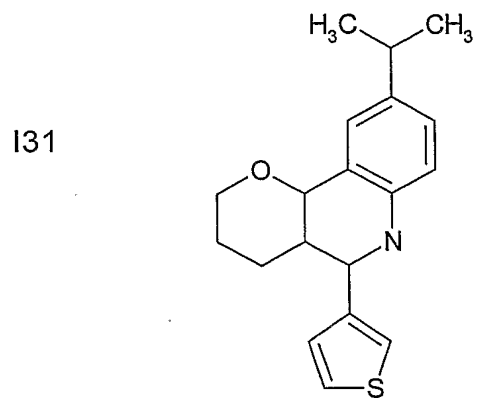
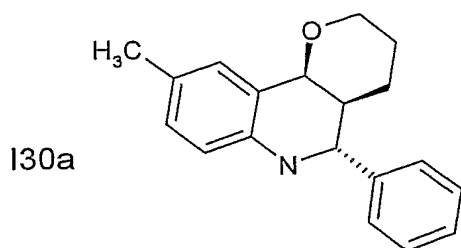
30

I28



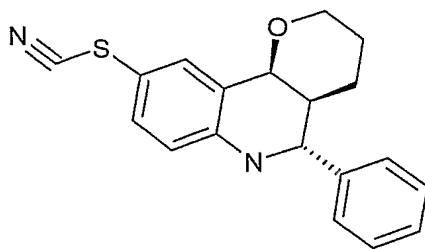
35





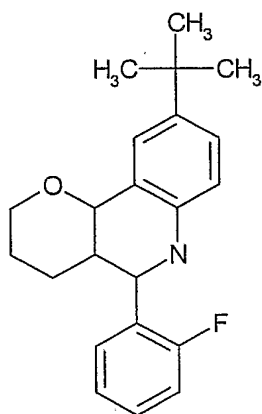
5

I32a



10

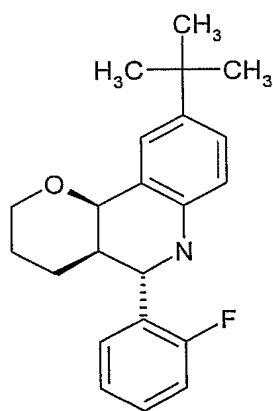
I33



15

20

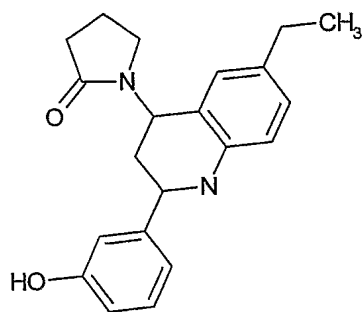
I33a



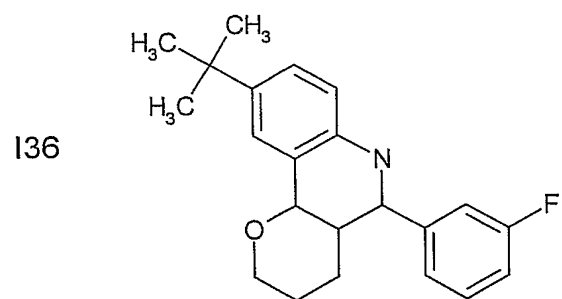
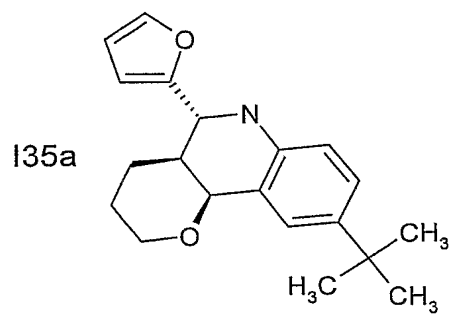
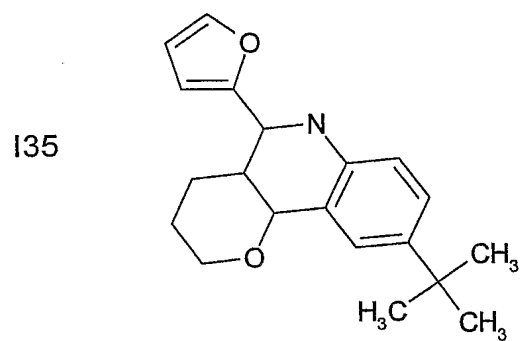
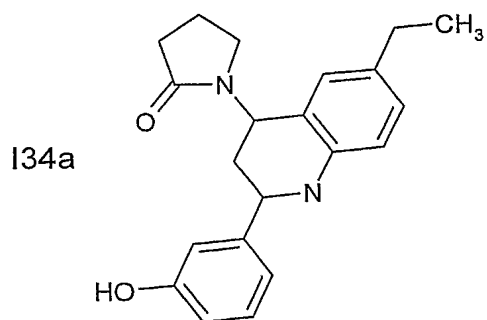
25

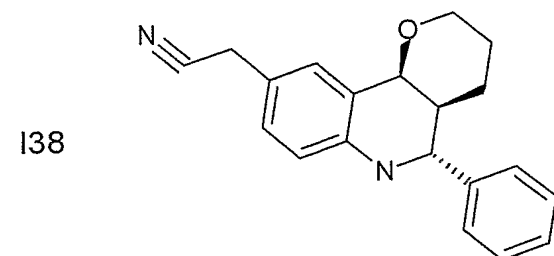
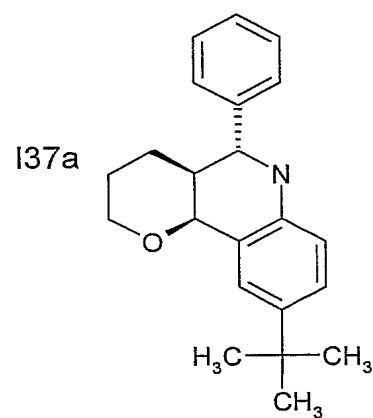
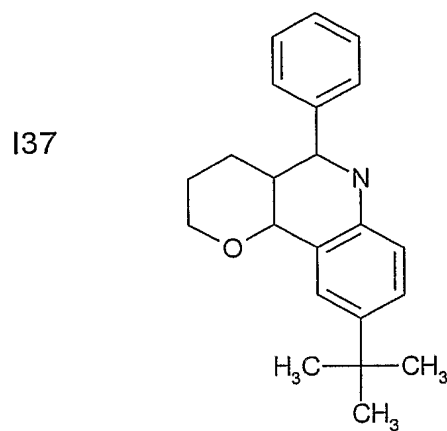
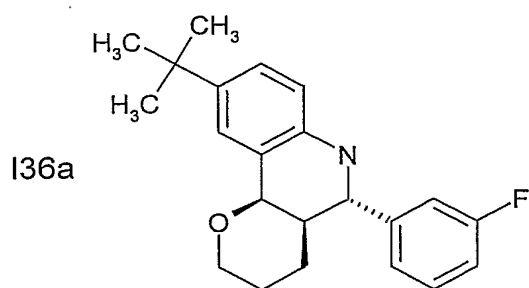
30

I34

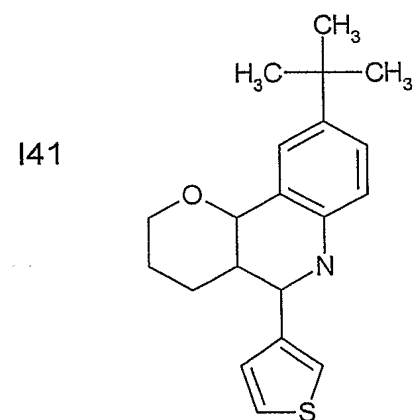
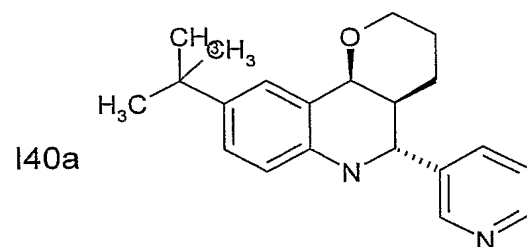
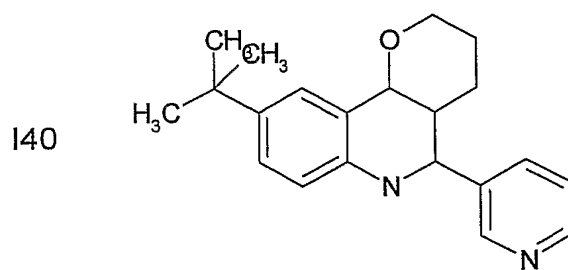
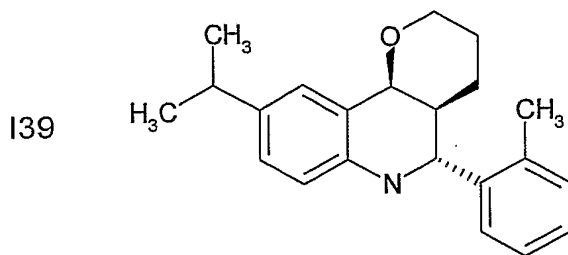


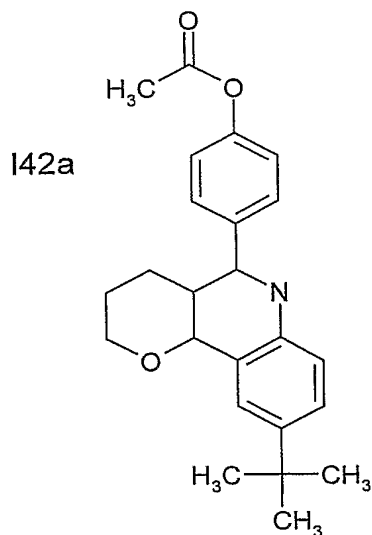
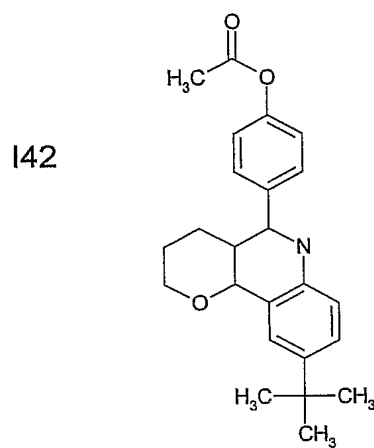
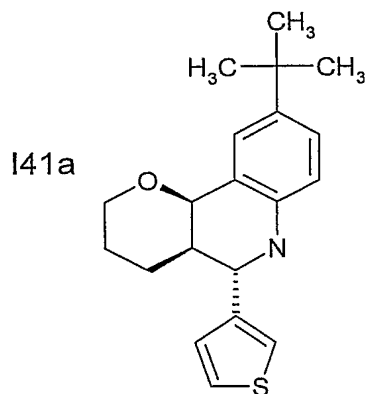
35





- 185 -



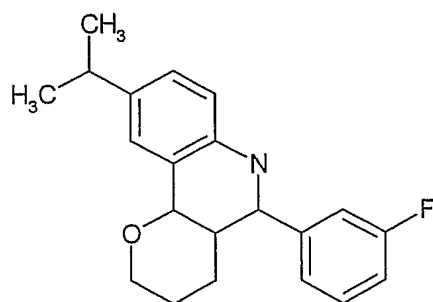


30

35

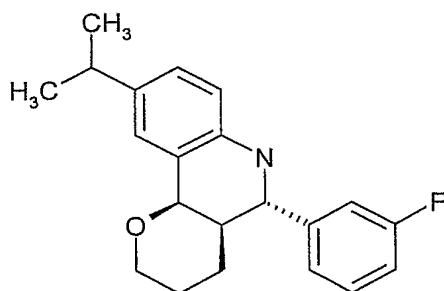
5

I43



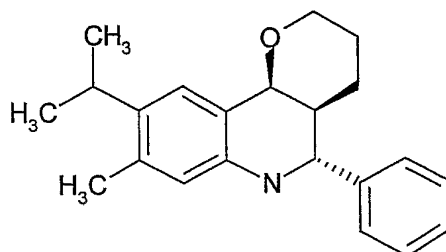
10

I43a



15

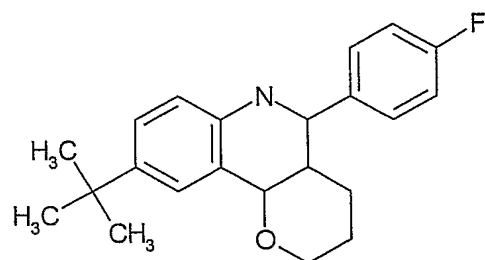
I44



20

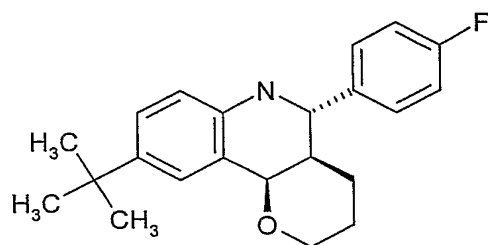
25

I45



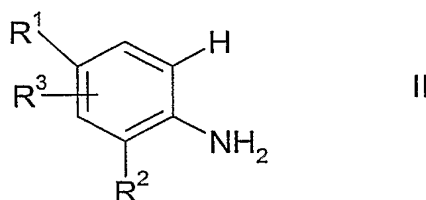
30

I45a



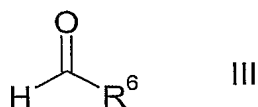
35

14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

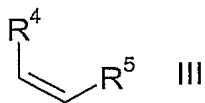


worin

R^6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

und

mit einer Verbindung der Formel III, dessen Doppelbindungsisomer (E-Isomer) oder deren Mischungen



5 worin R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt

10 und gegebenenfalls einen Rest R^7 der H bedeutet in einen Rest R^7
der eine andere Bedeutung als H aufweist, umwandelt

und/oder gegebenenfalls
eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

15

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die
Umsetzung in Gegenwart einer Protonensäure oder Lewis-Säure
stattfindet.

20

16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass
die Umsetzung in Gegenwart von Trifluoressigsäure,
Hexafluorisopropanol, Bismut (III) chlorid, Ytterbium(III)triflat,
Scandium (III) triflat oder Cerammonium (IV)nitrat stattfindet.

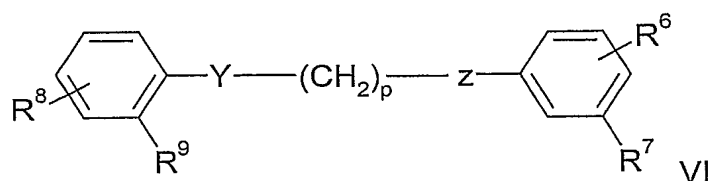
25

17. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I
nach Anspruch 1 bis 13 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomeren,
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie
gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

30

18. Mischung enthalten eine oder mehrere Verbindungen der Formel I
sowie Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel VI,
deren Analoga und/oder seiner Metaboliten ,

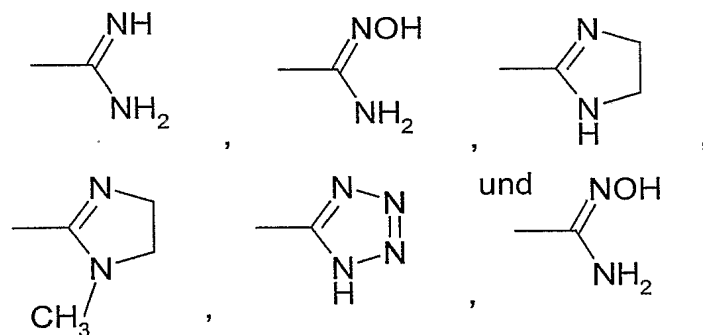
35



10 worin

Y und Z jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R7 und R8 jeweils unabhängig voneinander H, OH, Halogen, OC1-10-Alkyl, OCF3, NO2 oder NH2 bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R8 und R9 jeweils unabhängig voneinander an der meta- oder para-Position stehen und aus der Gruppe:

15



ausgewählt sind.

30 19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei als Verbindung der Formel VI Pentamidin oder seine Salze verwendet werden.

35 20. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen

Verhältnissen oder der Mischung nach Anspruch 18, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der mitotischen Motor-Proteins Eg5 beeinflusst werden können.

5

21. Verwendung von Verbindung nach Anspruch 1 bis 13 oder der Mischung nach Anspruch 18, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krebskrankheiten.

10

22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die Krebskrankheiten mit einem Tumor aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopf und/oder der Lunge einhergehen.

15

20

23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei der Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom und Kolokarzinom stammt.

25

24. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die zu behandelnde Krebs-Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.

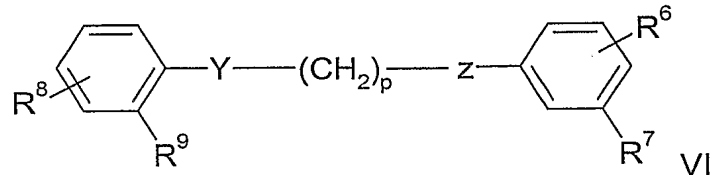
30

25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.

35

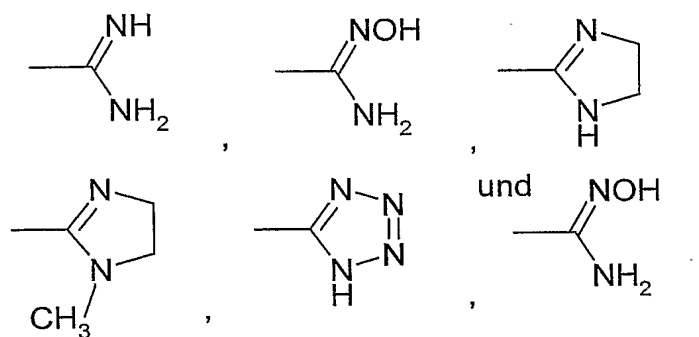
26. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 13 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur

Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel VI, deren Analoga und/oder seiner Metaboliten,



worin

Y und Z jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander H, OH, Halogen, OC1-10-Alkyl, OCF_3 , NO_2 oder NH_2 bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R^8 und R^9 jeweils unabhängig voneinander an der meta- oder para-Position stehen und aus der Gruppe:



ausgewählt sind, wobei

die Verbindungen der Formel I und die Verbindungen der Formel VI, ihre Analoga und/oder ihre Metaboliten gleichzeitig oder innerhalb von 14 Tagen voneinander in Mengen verabreicht werden, die ausreichen,

um das Wachstum eines Tumors oder von anderen hyperproliferativen Zellen zu hemmen.

5

27. Verwendung nach Anspruch 26, wobei als Verbindung der Formel VI Pentamidin oder seine Salze verwendet werden.

10

28. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 13 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit Radiotherapie und einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.

15

20

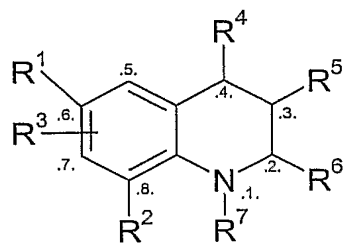
25

30

35

Zusammenfassung

Verbindungen der Formel I



worin R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können u.a. zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

FIG 1

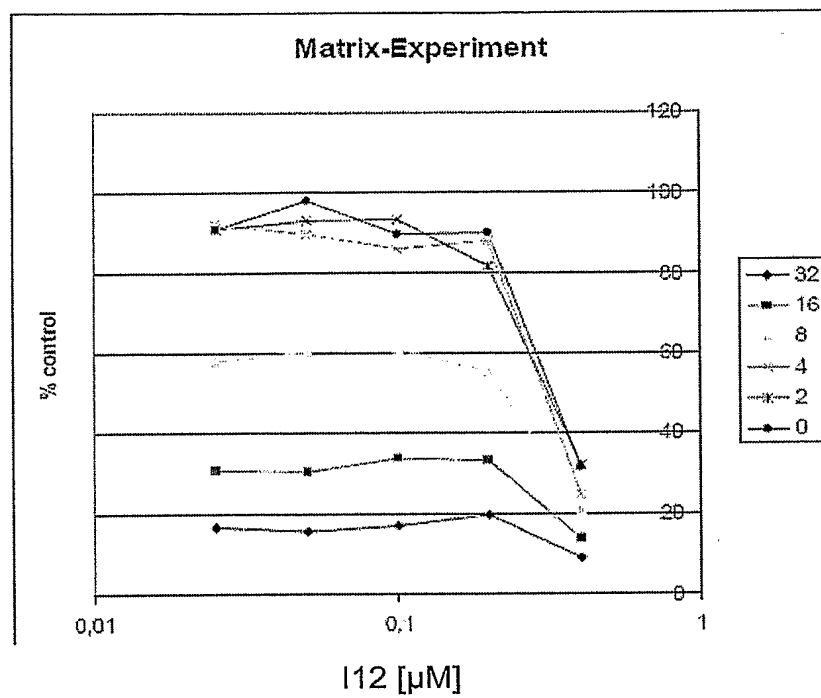


FIG 2

